

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All
☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

1. ☐ 4/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007514861

WPI Acc No: 1988-148794/198822

Related WPI Acc No: 1992-090099; 1995-187193; 1997-395351

XRAM Acc No: C88-066241

New (2-substd. thiomethyl)-4-alkoxy-pyridine derivs. -
useful as gastric acid secretion inhibitors for treating peptic ulcers

Patent Assignee: EISAI CO LTD (EISA)

Inventor: FUJIMOTO M; FUJISAKI H; KANEKO T; MIYAZAWA S; MURAKAMI M; NOMOTO S; OKETANI K; OKITA M; SHIBATA H; SHIMOMURA N; SOUDA S; TAGAMI K; UEDA N; WAKABAYASHI T

Number of Countries: 024 Number of Patents: 028

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 268956	A	19880601	EP 87116797	A	19871113	198822 B
AU 8781138	A	19880519				198828
NO 8704477	A	19880606				198828
DK 8705758	A	19880514				198831
FI 8704709	A	19880514				198831
HU 45524	T	19880728				198835
JP 1006270	A	19890110	JP 87286668	A	19871113	198907
CN 8707777	A	19880601				198926
CA 1265138	A	19900130				199009
US 5045552	A	19910903	US 89462328	A	19891228	199138
DD 290192	A	19910523				199142
NZ 222488	A	19930526	NZ 222488	A	19871109	199324
JP 5247035	A	19930924	JP 87286668	A	19871113	199343
			JP 931119	A	19871113	
FI 90544	B	19931115	FI 874709	A	19871026	199349
DK 9301318	A	19931124	DK 875758	A	19871103	199413
			DK 931318	A	19931124	
EP 268956	B1	19940406	EP 87116797	A	19871113	199414
DE 3789536	G	19940511	DE 3789536	A	19871113	199420
			EP 87116797	A	19871113	
JP 94074272	B2	19940921	JP 87286668	A	19871113	199436
ES 2061471	T3	19941216	EP 87116797	A	19871113	199505
JP 7291967	A	19951107	JP 931119	A	19871113	199602
			JP 94274836	A	19871113	
DK 9501442	A	19951219	DK 875758	A	19871103	199613
			DK 951442	A	19951219	
DK 171024	B	19960422	DK 875758	A	19871103	199622
JP 2544567	B2	19961016	JP 87286668	A	19871113	199646
			JP 931119	A	19871113	
JP 2576843	B2	19970129	JP 931119	A	19871113	199709
			JP 94274836	A	19871113	
EP 268956	B2	19980415	EP 87116797	A	19871113	199819
			EP 91117132	A	19871113	
US 5840910	A	19981124	US 87119386	A	19871110	199903
			US 89462328	A	19891228	
			US 91699442	A	19910513	
			US 94187069	A	19940127	
			US 94354726	A	19941206	
US 5998445	A	19991207	US 87119386	A	19871110	200004

US 89462328 A 19891228
 US 91699442 A 19910513
 US 95371605 A 19950112
 US 96679473 A 19960709
 DK 174366 B 20030113 DK 951442 A 19951219 200312
 Priority Applications (No Type Date): JP 8777784 A 19870331; JP 86270536 A 19861113; JP 8721989 A 19870202
 Cited Patents: A3...9030; EP 167943; EP 173664; EP 198208; EP 74341; GB 2134523; No-SR.Pub; US 4255431; US 4337257; US 4508905

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 268956 A E 96
 Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

NZ 222488 A C07D-401/12
 JP 5247035 A 70 C07D-413/12 Div ex application JP 87286668
 FI 90544 B C07D-401/12 Previous Publ. patent FI 8704709
 DK 9301318 A C07D-401/12 Div ex application DK 875758

EP 268956 B1 E 75 C07D-401/12
 Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

DE 3789536 G C07D-401/12 Based on patent EP 268956
 JP 94074272 B2 16 C07D-401/12 Based on patent JP 1006270
 ES 2061471 T3 C07D-401/12 Based on patent EP 268956
 JP 7291967 A 17 C07D-401/12 Div ex application JP 931119
 DK 9501442 A C07D-401/12 Div ex application DK 875758
 DK 171024 B C07D-401/12 Previous Publ. patent DK 8705758
 JP 2544567 B2 74 C07D-401/12 Div ex application JP 87286668
 Previous Publ. patent JP 5247035
 JP 2576843 B2 17 C07D-401/12 Div ex application JP 931119
 Previous Publ. patent JP 7291967

EP 268956 B2 E 74 C07D-401/12
 Related to application EP 91117132
 Related to patent EP 475456

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE
 US 5840910 A C07D-401/12

Cont of application US 87119386
 Div ex application US 89462328
 Div ex application US 91699442
 Cont of application US 94187069
 Div ex patent US 5045552
 Cont of application US 87119386
 Div ex application US 89462328
 Cont of application US 91699442
 Cont of application US 95371605
 Div ex patent US 5045552
 Previous Publ. patent DK 9501442

DK 174366 B C07D-401/12

Abstract (Basic): EP 268956 A

Pyridine derivs. of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are new.

R1 and R2=H; lower alkyl, alkoxy, haloalkyl or alkoxycarbonyl;
 COOH or halo; X=O, S or NR3; R3=H, lower alkyl, phenyl, benzyl or lower alkoxycarbonyl; Z=O(CH2)pR4 O(CH2)qR5, O(CH2)rO(CH2)sOR6, succinimido, 2-oxo-pyrrolidino, 1,1-dioxo thiomorpholino, S(O)tA, N(R8)CH2Ph or OR9; p=1-3; R4=H, lower alkyl, aryl or aralkyl; q=1-3; R5=halo, alkoxycarbonyl, aryl or heteroaryl; r and s=1-5; R6=H or lower alkyl, t=0-2; A=a gp. of formula (a), lower alkyl, alkoxycarbonyl, pyridyl, furyl or (CH2)wAr; B=Nh, O or S; Ar=phenyl substd. by R7; R7=H, lwer alkyl, lower alkoxy or halo, w=0-1; R8= acetoxy or lower alkyl; R9=H, lower alkyl or aryl; n=0-2; m=2-10, J and K=H or lower alkyl; and lower=1-6C; provided that when Z=OR9 and R9=lower alkyl, then m=3-10.

USE - (I) have inhibit H+ - K+ ATPase activity and so inhibit gastric acid secretion. They have superior antiulcer activity cf. omeprazole and resumption of gastric acid secretion is faster than with omeprazole. Dosage for treating peptic ulcers is 0.01-200 (pref. 0.05-50, esp. 0.1-10) mg/kg/day.

Dwg. 0/0

Title Terms: NEW; SUBSTITUTE; THIOMETHYL; ALKOXY; PYRIDINE; DERIVATIVE;

USEFUL; GASTRIC; ACID; SECRETION; INHIBIT; TREAT; PEPTIC; ULCER
Index Terms/Additional Words: BENZIMIDAZOLE; BENZOXAZOLE; BENZOTHIAZOLE;
SULPHINYL; SULPHONYL; BENZO; HETEROCYCLE; SUBSTITUTE; THIOMETHYL

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-401/12; C07D-413/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/34; A61K-031/40;

A61K-031/41; A61K-031/415; A61K-031/425; A61K-031/44; A61K-031/54;

C07D-207/26; C07D-207/40; C07D-213/65; C07D-213/68; C07D-213/89;

C07D-235/24; C07D-401/14; C07D-405/14; C07D-413/14; C07D-417/12;

C07D-417/14; C07D-213-00; C07D-235-00; C07D-401/12; C07D-213-62;

C07D-235-28

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected	Format Free
------------------------------------------------	-------------------------------------------	---------------------	--------------	------------------	----------------

© 2003 The Dialog Corporation

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-6270

⑤ Int. Cl.⁴C 07 D 401/12
A 61 K 31/44
31/54

識別記号

235
ACL
ACL

庁内整理番号

6761-4C

⑬ 公開 昭和64年(1989)1月10日

※審査請求 未請求 発明の数 7 (全56頁)

⑭ 発明の名称 ビリジン誘導体及びそれを含有する潰瘍治療剤

⑯ 特 願 昭62-286668

⑰ 出 願 昭62(1987)11月13日

優先権主張

⑱ 昭61(1986)11月13日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭61-270536

② 発 明 者	左 右 田	茂	茨城県牛久市牛久町1271-317
② 発 明 者	上 田	教 博	茨城県新治郡桜村天久保2-23-5 メゾン学園205
② 発 明 者	宮 澤	修 平	茨城県新治郡桜村天久保2-23-5 メゾン学園306
② 発 明 者	田 上	克 也	茨城県新治郡新治村沢辺1068
② 発 明 者	野 本	誠 一 郎	茨城県牛久市刈谷町1-134-2
② 発 明 者	沖 田	真	茨城県土浦市荒川沖橋本西110-8 湯原マンション303
② 発 明 者	下 村	直 之	茨城県新治郡桜村天久保2-23-5 メゾン学園207
⑦ 出 願 人	エーザイ株式会社		東京都文京区小石川4丁目6番10号
⑭ 代 理 人	弁理士 古 谷 馨		

最終頁に続く

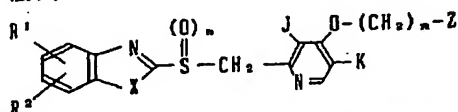
明 細 書

1. 発明の名称

ビリジン誘導体及びそれを含有する潰瘍
治療剤

2. 特許請求の範囲

1 一般式



〔式中、 R^1, R^2 は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基又はハロゲン原子を意味する。〕

X は式-O-で示される基、式-S-で示される基、又は式-N- (式中 R^3 は水素原子、低級

アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

Z は、

① 式 $-O-(CH_2)_p-O-R^4$

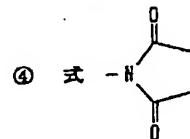
(式中 p は 1 ~ 3 の整数を示す。 R^4 は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基を意味する) で示される基、

② 式 $-O-(CH_2)_q-R^5$

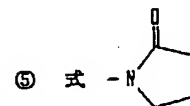
(式中 q は 1 ~ 3 の整数を示し、 R^5 はハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味する) で示される基、

③ 式 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-O-R^6$

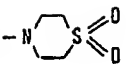
(式中 r, s は 1 ~ 5 の整数を意味し、 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味する) で示される基、

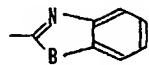


④ 式 -N- で示される基、




⑤ 式 -N- で示される基、


⑧ 式  で示される基、

⑦ 式 —S—A (式中 t は 0 ~ 2 の整数を意味し、A は式  (式中 B は

式 —NH— で示される基、式 —O— で示される基又は式 —S— で示される基を意味する) で示される基、低級アルキル基、アルコキシカルボニルメチル基、ピリジル基、フリル基又は

式 $\text{—(CH}_2\text{)}_w\text{—}$  (式中 R' は水素、低級

アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。w は 0 又は 1 の整数を意味する) で示される基を意味する。]

⑨ 式 $\text{—N—CH}_2\text{—}$  (式中 R' はアセトキシ又は低級アルキル基を意味する) で示される基、又は

⑩ 式 —OR^n (式中 R^n は水素原子、低級アルキル基又はアリール基を意味する) で示される基

を意味する。

n は 0 ~ 2 の整数を意味する。

m は 2 ~ 10 の整数を意味する。

J, K は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。

但し、Z が⑨で示される基を意味する場合であって、 R^n が低級アルキル基を意味する場合は m は 3 ~ 10 の整数を意味する。]

で示されるピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

2 Z が①、②、③、④又は⑤である特許請求の範囲第 1 項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

3 Z が①、②又は③である特許請求の範囲第 1 項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

4 Z が④である特許請求の範囲第 1 項記載のピ

- 3 -

リジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

5 Z が⑥であり、 R^1 が水素原子又は低級アルキル基であり、 R^2 が水素原子である特許請求の範囲第 1 項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

6 Z が式 —OR^n (式中、 R^n は低級アルキル基を意味する) で示される基であり、X が式 —NH— で示される基であり、n が 1 であり、 R^1, R^2 がいずれも水素原子であるか、 R^1 が 5-低級アルキル基、5-ハロゲン化された低級アルキル基又は 5-低級アルコキシ基であり、かつ R^2 が水素原子であり、J が水素原子又はメチル基であり、m が 3 ~ 10 の整数である特許請求の範囲第 1 項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

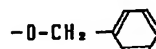
7 R^1, R^2 がいずれも水素原子であり、J がメチル基であり、m が 3 であり、 R^n がメチル基である特許請求の範囲第 6 項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

8 R^1, R^2 がいずれも水素原子であり、J が水素

- 4 -

原子であり、m が 3 であり、 R^n がメチル基である特許請求の範囲第 6 項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

9 R^1, R^2 がいずれも水素原子であり、X が式 —NH— で表される基であり、n が 1 であり、J がメチル基であり、m が 2 であり、Z が式

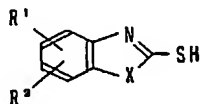


で表される基である特許請求の範囲第 1 項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

10 X が式 —NH— で表される基であり、n が 1 であり、Z が式 $\text{—O—(CH}_2\text{)}_{p'}\text{—OR}^n$ (式中、 p' は 2 又は 3 を意味し、 R^n はメチル基又はベンジル基を意味する) で表される基であり、 R^1, R^2 のいずれもが水素原子であるか、 R^1 が 5-低級アルキル基、5-ハロゲン化された低級アルキル基又は 5-低級アルコキシ基であり、かつ R^2 が水素原子である特許請求の範囲第 1 項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

- 11 R^1 がメトキシ基であり、 R^2 が水素原子であり、 J がメチル基であり、 m が2であり、 p' が2であり、 R'' がメチル基である特許請求の範囲第10項記載のピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

12 一般式

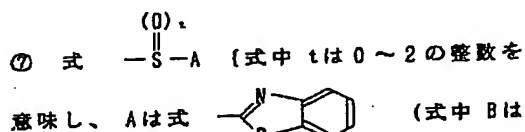
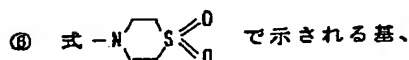
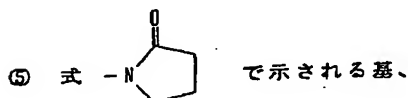


〔式中、 R^1, R^2 は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基又はハロゲン原子を意味する。〕

X は式-O-で示される基、式-S-で示される基、又は式-N- (R^3 は水素原子、低級

アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)で示される基を意味する。〕

- 7 -

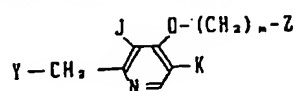


式-NH-で示される基、式-O-で示される基又は式-S-で示される基を意味する)で示される基、低級アルキル基、アルコキシカルボニルメチル基、ピリジル基、フリル基又は

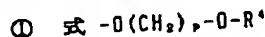
式-(CH_2) $_w$ - (式中 R^7 は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。 w は0又は1の整数を意味する)で示される基を意味する。〕

- 9 -

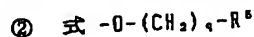
で表される化合物と、一般式



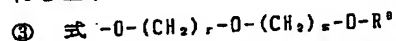
〔式中、 Z は、



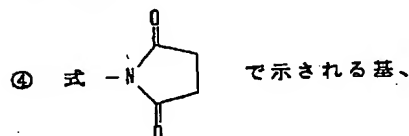
(式中 p は1~3の整数を示す。 R^4 は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基を意味する)で示される基、



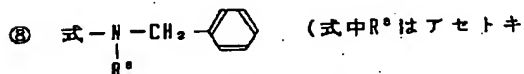
(式中 q は1~3の整数を示し、 R^5 はハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味する)で示される基、



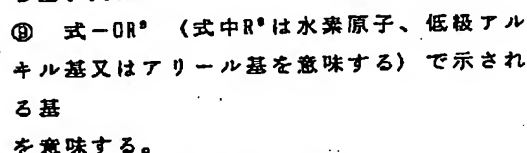
(式中 r, s は1~5の整数を意味し、 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味する)で示される基、



- 8 -



シ又は低級アルキル基を意味する)で示される基、又は



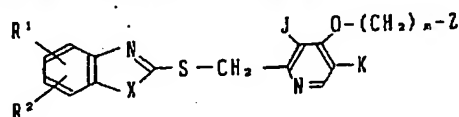
m は2~10の整数を意味する。

J, K は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。

Z はハロゲン原子又は各種スルホニルオキシ基を示す。

但し、 Z が⑥で示される基を意味する場合であって、 R^9 が低級アルキル基を意味する場合は m は3~10の整数を意味する。〕

で表されるハロゲン化合物もしくはスルホナート化合物とを反応させ、一般式

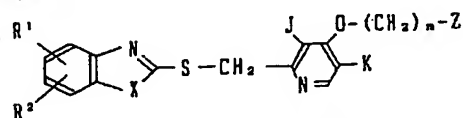


- 10 -

(式中、 R^1, R^2, X, J, m, Z 及び K は前記の意味を有する。)

で表されるピリジン誘導体を得、更に必要により造塩反応を行うことを特徴とする上記ピリジン誘導体又はその薬理的に許容できる塩の製造方法。

13 一般式



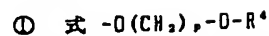
(式中、 R^1, R^2 は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基又はハロゲン原子を意味する。

X は式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、又は式 $-N-$ (式中 R^3 は水素原子、低級

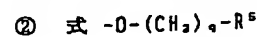
アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示され

る基を意味する。

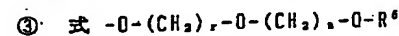
Z は、



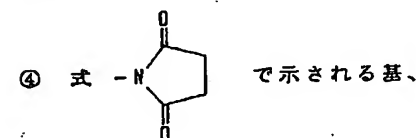
(式中 p は 1~3 の整数を示す。 R^4 は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基を意味する) で示される基、



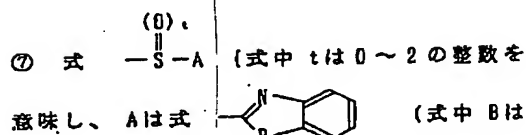
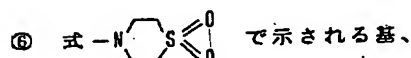
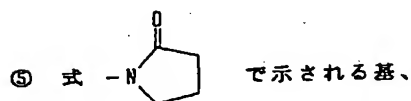
(式中 q は 1~3 の整数を示し、 R^5 はハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味する) で示される基、




(式中 r, s は 1~5 の整数を意味し、 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味する) で示される基、

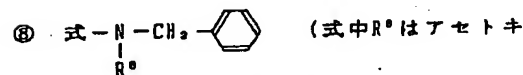


- 1 1 -

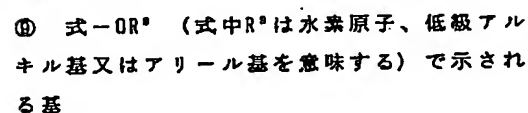


式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基又は式 $-S-$ で示される基を意味する) で示される基、低級アルキル基、アルコキシカルボニルメチル基、ピリジル基、フリル基又は式 $-(CH_2)_w-$  (式中 R^7 は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。 w は 0 又は 1 の整数を意味する) で示される基を意味する。)

- 1 2 -



シ又は低級アルキル基を意味する) で示される基、又は



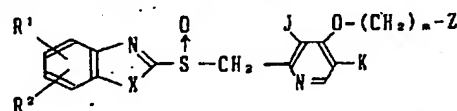
を意味する。

m は 2~10 の整数を意味する。

J, K は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。

但し、 Z が④で示される基を意味する場合であって、 R^3 が低級アルキル基を意味する場合は m は 3~10 の整数を意味する。]

で表される化合物を酸化して、一般式



(式中、 R^1, R^2, X, J, m, Z 及び K は前記の意味を有する。)

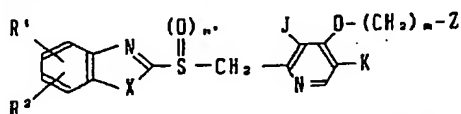
- 1 3 -

- 818 -

- 1 4 -

で表されるピリジン誘導体を得、更に必要により造塩反応を行うことを特徴とする上記ピリジン誘導体又はその薬理的に許容できる塩の製造方法。

14 一般式



〔式中、 R^1, R^2 は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基又はハロゲン原子を意味する。

X は式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、又は式 $-N-$ (式中 R^3 は水素原子、低級

アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

Z は、

- 15 -

⑥ 式 $-N-\text{S}(=\text{O})_2$ で示される基、

⑦ 式 $-\text{S}(=\text{O})_n-\text{A}$ (式中 n は 0 ~ 2 の整数を意味し、 A は式 (式中 B は

式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基又は式 $-S-$ で示される基を意味する) で示される基、低級アルキル基、アルコキシカルボニルメチル基、ピリジル基、フリル基又は

式 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^7$ (式中 R^7 は水素、低級

アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。 m は 0 又は 1 の整数を意味する) で示される基を意味する。)

⑧ 式 $-N(\text{R}^8)-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ (式中 R^8 はアセトキ

シ又は低級アルキル基を意味する) で示される基、又は

- 17 -

① 式 $-O(\text{CH}_2)_p-O-R^4$

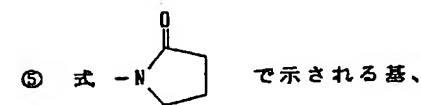
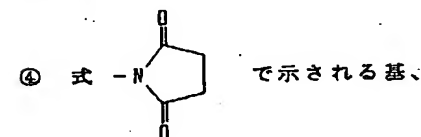
(式中 p は 1 ~ 3 の整数を示す。 R^4 は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基を意味する) で示される基、

② 式 $-O(\text{CH}_2)_q-R^5$

(式中 q は 1 ~ 3 の整数を示し、 R^5 はハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味する) で示される基、

③ 式 $-O(\text{CH}_2)_r-O(\text{CH}_2)_s-O-R^6$

(式中 r, s は 1 ~ 5 の整数を意味し、 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味する) で示される基、



- 16 -

⑨ 式 $-OR^8$ (式中 R^8 は水素原子、低級アルキル基又はアリール基を意味する) で示される基を意味する。

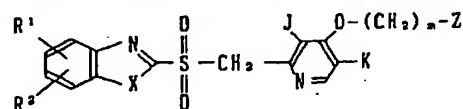
n' は 0 又は 1 を意味する。

m は 2 ~ 10 の整数を意味する。

J, K は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。

但し、 Z が⑥で示される基を意味する場合であって、 R^8 が低級アルキル基を意味する場合は m は 3 ~ 10 の整数を意味する。)

で表される化合物を酸化して、一般式



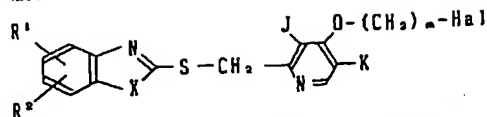
(式中、 R^1, R^2, X, J, K, Z 及び K は前記の意味を有する。)

で表されるピリジン誘導体を得、更に必要により造塩反応を行うことを特徴とする上記ピリジン誘導体又はその薬理的に許容できる塩の製造

- 18 -

方法。

15 一般式



〔式中、 R^1, R^2 は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基又はハロゲン原子を意味する。〕

X は式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、又は式 $-N-\text{R}^3$ (式中 R^3 は水素原子、低級

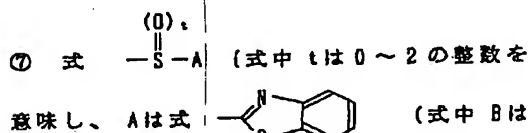
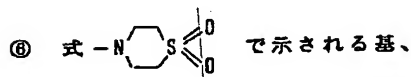
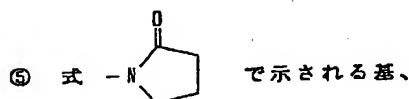
アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

m は 2 ~ 10 の整数を意味する。

J, K は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。

Hal はハロゲン原子を意味する。〕

- 19 -



式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基又は式 $-S-$ で示される基を意味する) で示される基、低級アルキル基、アルコキシカルボニルメチル基、ピリジル基、フリル基又は式 $-(CH_2)_v-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^4$ (式中 R^4 は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。 v は 0 又は 1 の整数を意味する) で示される基を意味する。)

- 21 -

で表される化合物と、

一般式 $Z-H$ 〔式中、 Z は、① 式 $-O(CH_2)_p-O-R^1$

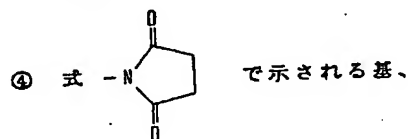
(式中 p は 1 ~ 3 の整数を示す。 R^1 は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基を意味する) で示される基、

② 式 $-O(CH_2)_q-R^2$

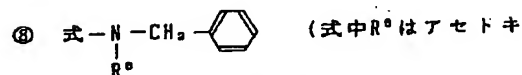
(式中 q は 1 ~ 3 の整数を示し、 R^2 はハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味する) で示される基、

③ 式 $-O(CH_2)_r-O(CH_2)_s-O-R^3$

(式中 r, s は 1 ~ 5 の整数を意味し、 R^3 は水素原子又は低級アルキル基を意味する) で示される基、



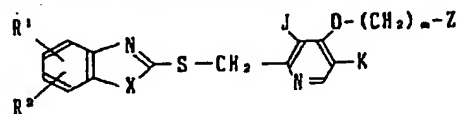
- 20 -



シ又は低級アルキル基を意味する) で示される基、又は

⑨ 式 $-OR^6$ (式中 R^6 は水素原子、低級アルキル基又はアリール基を意味する) で示される基を意味する。)

で表される化合物を反応させて、一般式

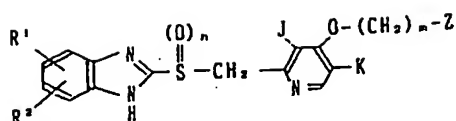


(式中、 R^1, R^2, X, J, m, Z 及び K は前記の意味を有する。)

で表されるピリジン誘導体を得、更に必要により造塩反応を行うことを特徴とする上記ピリジン誘導体又はその薬理的に許容できる塩の製造方法。

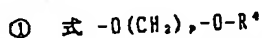
16 一般式

- 22 -

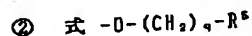


〔式中、 R^1, R^2 は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基又はハロゲン原子を意味する。〕

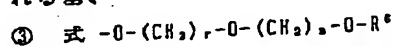
Z は、



(式中 p は 1 ~ 3 の整数を示す。 R^4 は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基を意味する) で示される基、

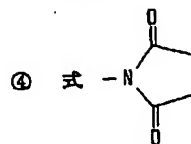


(式中 q は 1 ~ 3 の整数を示し、 R^5 はハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味する) で示される基、

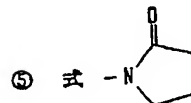


(式中 r, s は 1 ~ 5 の整数を意味し、 R^6 は水

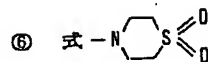
素原子又は低級アルキル基を意味する) で示される基、



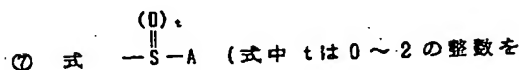
で示される基、



で示される基、



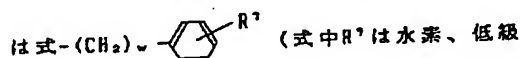
で示される基、



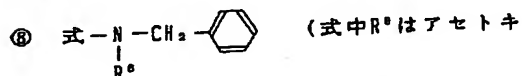
(式中 B は式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基又は式 $-S-$ で示される基を意味する) で示される基、低級アルキル基、アルコキシカ

- 2 3 -

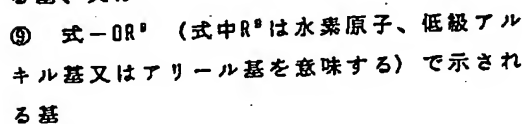
ルボニルメチル基、ピリジル基、フリル基又は



(式中 R^3 は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。 w は 0 又は 1 の整数を意味する) で示される基を意味する。)



(式中 R^4 はアセトキシ又は低級アルキル基を意味する) で示される基、又は



を意味する。

n は 0 ~ 2 の整数を意味する。

m は 2 ~ 10 の整数を意味する。

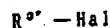
J, K は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。

但し、Z が⑧で示される基を意味する場合であって、 R^7 が低級アルキル基を意味する場合は

- 2 4 -

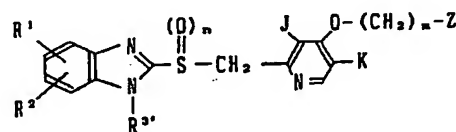
m は 3 ~ 10 の整数を意味する。)

で表される化合物と、一般式



(式中、 R^{8*} は低級アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

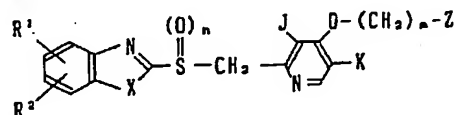
で表されるハライド化合物を反応させて、一般式



(式中、 $R^1, R^2, R^{3'}, n, J, m, Z$ 及び K は前記の意味を有する。)

で表されるピリジン誘導体を得、更に必要により造塩反応を行うことを特徴とする上記ピリジン誘導体又はその薬理的に許容できる塩の製造方法。

17 一般式



〔式中、 R^1, R^2 は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基又はハロゲン原子を意味する。〕

X は式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、又は式 $-N-\overset{R^3}{|}$ (式中 R^3 は水素原子、低級

アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

Z は、

① 式 $-O(CH_2)_p-O-R^4$

(式中 p は 1~3 の整数を示す。 R^4 は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基を意味する) で示される基、

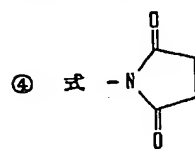
② 式 $-O-(CH_2)_q-R^5$

(式中 q は 1~3 の整数を示し、 R^5 はハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味する) で示さ

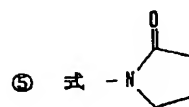
れる基、

③ 式 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-O-R^6$

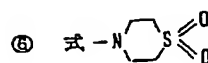
(式中 r, s は 1~5 の整数を意味し、 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味する) で示される基、



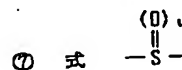
で示される基、

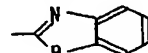


で示される基、

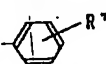



で示される基、



(式中 t は 0~2 の整数を意味し、A は式  (式中 B は

- 27 -

式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基又は式 $-S-$ で示される基を意味する) で示される基、低級アルキル基、アルコキシカルボニルメチル基、ピリジル基、フリル基又は式 $-(CH_2)_w-$  (式中 R^7 は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。 w は 0 又は 1 の整数を意味する) で示される基を意味する。)

⑧ 式 $-N-\overset{R^8}{|}-CH_2-$  (式中 R^8 はアセトキ

シ又は低級アルキル基を意味する) で示される基、又は

⑨ 式 $-OR^9$ (式中 R^9 は水素原子、低級アルキル基又はアリール基を意味する) で示される基

を意味する。

n は 0~2 の整数を意味する。

m は 2~10 の整数を意味する。

J, K は同一又は相異なる水素原子又は低級ア

ルキル基を意味する。

但し、Z が⑩で示される基を意味する場合であって、 R^9 が低級アルキル基を意味する場合は m は 3~10 の整数を意味する。〕
で示されるピリジン誘導体及びその薬理的に許容できる塩を有効成分とする消化性潰瘍治療剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は優れた抗潰瘍作用を有するピリジン誘導体に関する。

〔従来の技術及び発明が解決しようとする問題点〕

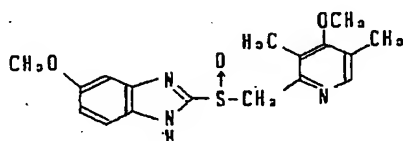
胃・十二指腸潰瘍などの消化性潰瘍の成因としては、酸・ペプシンなどの攻撃因子と、粘膜抵抗、粘液、血流、十二指腸制御などの防御因子とがバランスを崩すことによって、自己消化が起こり潰瘍が生じるものと説明されている。

消化性潰瘍の治療は内科的治療が原則であり、種々の薬物療法が試みられている。現在、最も使用されている抗潰瘍剤としては、ヒスタミン H_2 受容体拮抗作用に基づくシメチジン(cimetidine)、

- 28 -

ラニチジン(ranitidine)などを挙げるができる。しかしながら、これらの薬剤は、副作用として抗アンドロゲン作用、肝臓の代謝酵素活性阻害作用などが報告されている。

このような状況の中で最近、胃壁細胞に特異的に存在するATP ase という酵素の阻害剤が優れた酸分泌抑制剤となりうることが示唆されている。これらのうち、現在最も注目されている化合物として、ベンズイミダゾール系誘導体である下記の構造式で示されるオメプラゾール(omeprazole)が知られている(特開昭54-141783号公報)。



その後、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物は種々提案されており、例えば特開昭59-18277号公報に記載されている化合物、

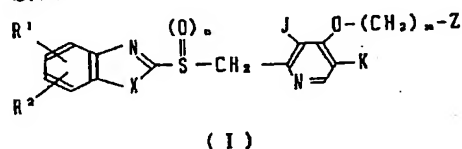
特開昭61-24589号公報に記載されている化合物などを挙げるができる。

本発明者等はこのような状況に鑑みて、オメプラゾールに代表される従来知られているベンズイミダゾール系誘導体の化合物よりも、抗潰瘍作用においてより優れており、更により安全性が高い化合物を見出すべく、鋭意探索研究を継続してきた。

〔発明の構成及び効果〕

本発明の目的化合物は、次の一般式(1)で表されるピリジン誘導体又はその薬理的に許容できる塩である。

一般式



〔式中、 R^1, R^2 は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシカル

- 3 1 -

ボニル基、カルボキシ基又はハロゲン原子を意味する。

X は式-O-で示される基、式-S-で示される基、又は式-N- (R^3 は水素原子、低級

アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

Z は、

① 式 $-O(CH_2)_p-O-R^4$

(式中 p は 1~3 の整数を示す。 R^4 は水素原子、低級アルキル基、アリアル基又はアリアルアルキル基を意味する) で示される基、

② 式 $-O-(CH_2)_q-R^5$

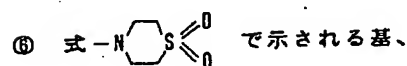
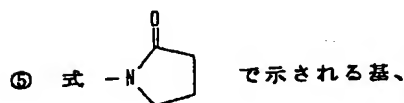
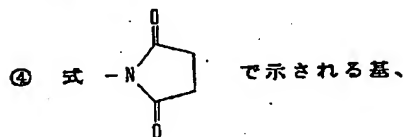
(式中 q は 1~3 の整数を示し、 R^5 はハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリアル基又はヘテロアリアル基を意味する) で示される基、

③ 式 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-O-R^6$


(式中 r, s は 1~5 の整数を意味し、 R^6 は水


- 3 2 -

素原子又は低級アルキル基を意味する) で示される基、



⑦ 式 $-(O)_t-S-A$ (式中 t は 0~2 の整数を意味し、A は式 (式中 B は式-NH-で示される基、式-O-で示される基又は式-S-で示される基を意味する) で示される基、低級アルキル基、アルコキシカ

ルボニルメチル基、ピリジル基、フリル基又は式-(CH₂)_w-R⁷ (式中R⁷は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を意味する。wは0又は1の整数を意味する)で示される基を意味する。)

④ 式--R⁸ (式中R⁸はアセトキシ又は低級アルキル基を意味する)で示される基、又は

⑤ 式-OR⁹ (式中R⁹は水素原子、低級アルキル基又はアリール基を意味する)で示される基を意味する。

nは0~2の整数を意味する。

mは2~10の整数を意味する。

J, Kは同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。

但し、Zが④で示される基を意味する場合であって、R⁸が低級アルキル基を意味する場合は

mは3~10の整数を意味する。]

本発明者等は、上記に示した目的で探索研究を継続してきたが、その結果、上記の如く一般式(I)に示すピリジン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩がより安全性が高く、より優れた抗潰瘍作用を有する化合物であることを見出し、本発明を完成した。

従って本発明の目的は、消化性潰瘍剤として有効な新規なピリジン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を提供することであり、更に該化合物又はその薬理学的に許容できる塩の製造方法を提供することであり、更にもう一つの目的は、該化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする医薬を提供することである。

本発明は、上述の一般式(I)に示した如く、特にピリジン環の4位に着目し、完成したもので、4位は式-O-(CH₂)_n-Z (式中、n及びZは前記の意味を有する)で示される基である。

この本発明化合物は、従来開示されていない化合物であり、新規化合物である。

- 35 -

更に詳しくいえば、例えば前記の特開昭59-18277号公報及び特開昭54-49910号公報は、ピリジン環の4位がメトキシエトキシ基である化合物を開示しているが、本発明においては上記の一般式(I)の定義において、Zが④で示される基を意味する場合であって、R⁸が低級アルキル基を意味する場合はmは3~10の整数を意味するので、本発明化合物と上記公開公報の化合物とは明らかに異なる化合物である。

更に付加すれば、これらの公開公報においては、①ピリジン環の3,5位が何れも水素原子である場合、②ベンゾイミダゾール環のフェニル環にシクロアルキル基が置換されている場合、及び③ピリジン環の3,5位が何れも水素原子であり、更にベンゾイミダゾール環の4,5,6位が何れもメチル基で置換されている場合のみが具体的に開示されている。

更に、前記の特開昭61-24589号公報は、ピリジン環の4位が、ベンジルオキシアルコキシ基のみで置換されている化合物を具体的に開示し

- 36 -

ているものであり、本発明化合物とは異なる。

本発明化合物(I)における上記の定義において、R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A及びR⁷, R⁸, R⁹, J, Kにみられる低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、n-ヘキシルなどを挙げるができるが、最も好ましい例はメチル基、エチル基である。

R¹, R²の定義において、「低級アルコキシ基」又は「低級アルコシカルボニル基」において、低級アルコキシは上記の低級アルキル基から誘導される基を意味するが、最も好ましい例はメトキシ基、エトキシ基である。

ハロゲン原子とは、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素を意味する。

更にR⁴, R⁵の定義において、アリール基とは、フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル

基などいい、メトキシ、エトキシなどの低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲンなどで置換されていてもよい。

R^4 の定義において、アリールアルキル基とは、例えばベンジル、フェネチル基を意味する。

R^5 の定義においてヘテロアリール基とは、例えばピリジル基、フリル基を挙げることができる。

本発明化合物の定義は上記一般式に示した如くであるが、本発明に含まれる化合物のうち、好ましい例を挙げれば次の通りである。

Z については、①～⑨のうち①、②、④、⑤及び⑨の場合が好ましく、最も好ましい場合は⑨の場合である。

R^1, R^2 については、水素原子、メチル基などの低級アルキル基、メトキシ基などの低級アルコキシ基及びトリフルオロメチル基などが好ましいが、更にいえば、片方が低級アルキル基、低級アルコキシ基であり、片方が水素原子である場合、並びにいずれも水素原子である場合が

好ましい。

X については、式 $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R^3 \end{array}$ (式中、 R^3 は前記の

意味を有する) で示される基である場合が好ましく、更にいえば、 R^3 が水素原子である場合、即ち式 $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ H \end{array}$

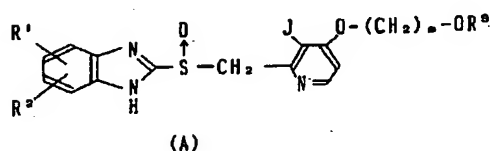
n については 1 である場合が最も好ましい。

J, K については、(1) いずれも水素原子である場合、及び (2) J と K のいずれかが水素原子であり、いずれかが低級アルキル基、とりわけメチル基である場合が好ましい。この (2) の場合、最も好ましいのは J がメチル基であり、K が水素原子である場合である。

これらの定義を総合して、特に最も好ましい化合物群を挙げれば次の通りである。

最初の好ましい化合物群は、下記の一般式 (A) で表される化合物若しくはその薬理学的に許容できる塩である。

- 39 -



(式中、 R^1, R^2, J, m 及び R^3 は前記と同様の意味を有する)

上記一般式 (A) において、 R^1, R^2 はいずれも水素原子であるか； R^1 が 5-低級アルコキシ基、5-低級アルキル基又は 5-ハロゲン化低級アルキル基であり、 R^2 が水素原子である場合が好ましい。

J は水素原子又はメチル基が好ましい。

m は 3～10 の整数を意味するが、3 の場合が最も好ましい。

R^3 は低級アルキル基又はアリール基である場合が好ましく、これらの中でもメチル基である場合が最も好ましい。

上記の好ましい基のうち、好ましい各基の組み合わせとしては、次の場合を挙げることが

- 40 -

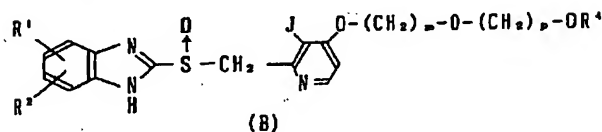
きる。

(a) $R^1=R^2=H$ 、 $J=CH_3$ 、 $m=3$ 、 $R^3=CH_3$

(b) $R^1=R^2=H$ 、 $J=H$ 、 $m=3$ 、 $R^3=CH_3$

(c) $R^1=R^2=H$ 、 $J=CH_3$ 、 $m=2$ 、 R^3 =ベンジル基

二番目の好ましい化合物群は、下記の一般式 (B) で表される化合物若しくはその薬理学的に許容できる塩である。



(式中、 R^1, R^2, J, p, m 及び R^4 は前記と同様の意味を有する)

上記の一般式 (B) において、 R^1, R^2 はいずれも水素原子であるか； R^1 が 5-低級アルコキシ基、5-低級アルキル基又は 5-ハロゲン化低級アルキル基であり、 R^2 が水素原子である場合が好ましい。

上記の好ましい基のうち、好ましい各基の組み合わせとしては、 $R^1=5-OCH_3$ 、 $R^2=H$ 、 $J=CH_3$ 、

$m=2$ 、 $p=2$ 、 $R^1=CH_3$ の場合を挙げることができる。

薬理的に許容できる塩とは、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、又は例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

更に化合物によっては、Na, K, Ca, Mgなどの金属塩をとることがあり、本発明の薬理的に許容できる塩に包含される。

具体例をいえば、式(1)の定義において、Xが式 —N— で示される場合であって、 $R^2=H$ で

あるとき、及びZの定義において⑦においてBが式 —NH— で示される基を意味する場合に、上記の如き金属塩となることができる。

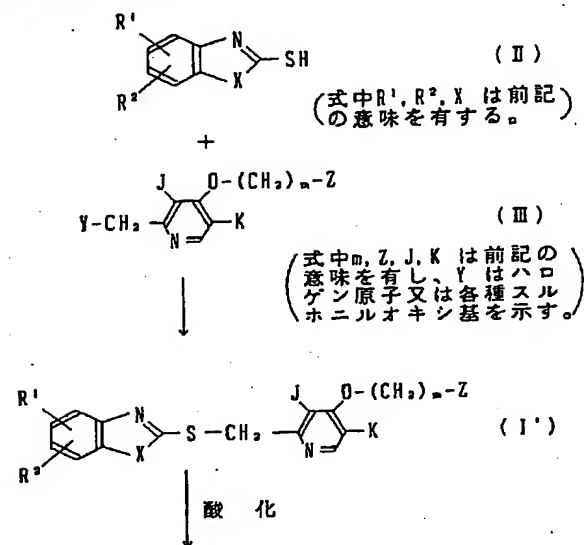
また、本発明化合物は、化合物によっては水和物となったり、立体異性体が存在することが

あるが、これらは本発明に包含されることはいうまでもない。

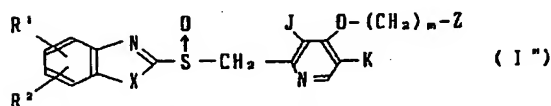
製造方法

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法を挙げれば以下の通りである。

製造方法 A



- 4 3 -



即ち、一般式(II)で表される化合物と、一般式(III)で表されるハロゲン化合物若しくはスルホナート化合物とを反応させることにより、目的物質の一つである(1')を得ることができる。

Yの定義において、ハロゲンとは、例えば塩素、臭素、ヨウ素などを意味し、各種スルホニルオキシ基とは、例えばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トシルオキシ基などの芳香族スルホニルオキシ基などを挙げることができる。

本反応は脱酸剤の存在下に行うことが好ましい結果を与える。脱酸剤としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのようなアルカリ金属の炭酸塩又は炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムな

- 4 4 -

どの水酸化アルカリ、ピリジン、トリエチルアミンのような有機アミン類などが挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、メチルアルコール、エチルアルコールの如きアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及びこれらと水との混合物などを挙げることができる。

反応温度は -40°C 乃至溶媒の沸点であるが、好ましくは約 $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ である。

更に得られた化合物(1')を酸化反応を付すことにより、目的物質の一つであるスルフィニル誘導体(1'')〔式(1)において $n=1$ 〕を容易に得ることができる。

酸化反応は、例えば過酸化水素、過酢酸、 m -クロロ過安息香酸、次亜塩素酸ナトリウム、亜臭素酸ナトリウムなどの酸化剤を用いて常法によって行うことができる。反応の際用いられる溶媒としては、通常ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノールなどから選択された溶媒が用いられる。

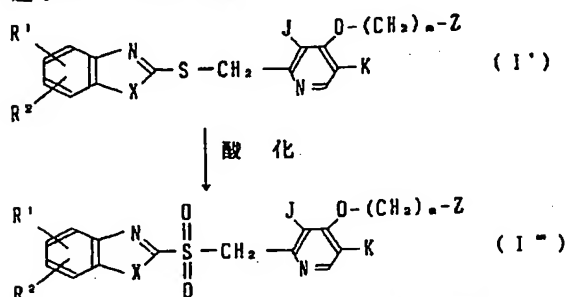
- 4 5 -

- 826 -

- 4 6 -

反応温度は約 -70°C 乃至溶媒の沸点の範囲であるが、好ましくは $-60\sim 25^{\circ}\text{C}$ である。

更に、目的物質がスルホン化合物($n=2$)である場合は、例えば次のような製造方法により製造することができる。



(式中、 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{X}, \text{J}, m$ 及び Z は前記の意味を有する)

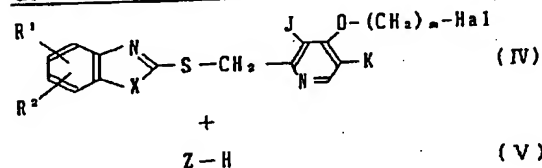
即ち、一般式 (I') で表される目的物質の一つであるチオエーテル誘導体を酸化して、目的物質の一つである (I'') で表されるスルホン化合物を得るものである。

具体的には化合物 (I') を、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水

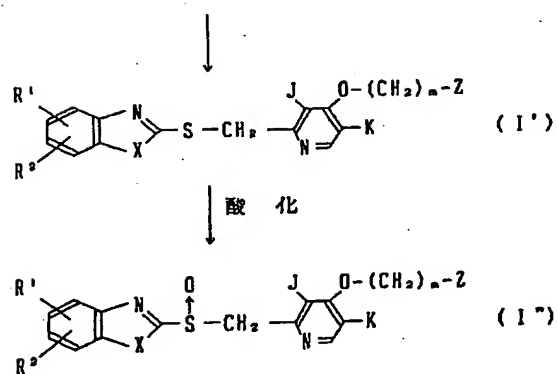
素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、水、メタノール、エタノールなどのアルコール類、更には酢酸エチル、アセトン、酢酸などから選択された溶媒に溶解し、水冷却下又は室温下で2当量以上の例えば過酸化水素、過酢酸、 m -クロロ過安息香酸、次亜塩素酸ナトリウム、 m -過ヨウ素酸ナトリウムなどのような酸化剤を加え、反応させて、目的化合物の一つであるスルホン化合物 (I'') を得ることができる。

また別の製造方法として、前記の方法によって得られたスルホキサイド化合物 (I') をクロロホルムなどの溶媒に溶解し、 m -クロロ過安息香酸の如き酸化剤を加え、反応させて得ることもできる。

製造方法 B



- 47 -



(式中、 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{X}, m, \text{J}, \text{K}, \text{Z}$ は前記の意味を有し、 Hal はハロゲン原子を意味する)

即ち、一般式 (IV) で表されるハロゲン化合物 (IV) を、一般式 $\text{Z}-\text{H}$ (V) で表されるアルコール類、チオール類、アミン類と反応させ、一般式 (I) で表される目的物質を得ることができる。本反応も脱酸剤の存在下に行うことが好適である。脱酸剤としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのようなアルカリ金属の炭

- 48 -

酸塩或いは炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、又はトリエチルアミンなどを挙げることができる。反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、更にアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが用いられる。反応温度としては、水冷下乃至溶媒沸点までの温度で行う。

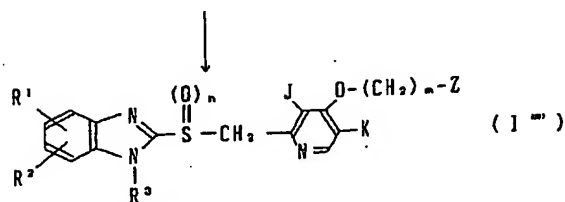
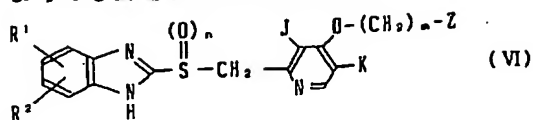
このように得られた目的物質の一つである (I') を製造方法 A で示した如く、好適な酸化剤を用いて酸化し、一般式 (I'') で示されるスルフィニル誘導体を得ることができる。

製造方法 C

式 (I) において、 X が式 $-\text{N}-$ (式中、 R^3

は前記の意味を有する) で示される基であって、 R^3 が水素原子以外である場合は次に示す方法に

よっても製造することができる。



〔上記の一連の式において、 $\text{R}^1, \text{R}^2, n, \text{J}, \text{K}, m$ 及び Z は前記の意味を有し、 Hal はハロゲンを意味し、この場合の R^3 は式 (I) における R^3 の定義のうち、水素原子である場合を除いた場合、即ち低級アルキル基、フェニル基、ベンジル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。〕

即ち、一般式 (VI) で表される化合物と、一般式 (VII) で表されるハライド化合物とを常法により縮合反応せしめ、本発明の目的物質の一

つである一般式 (I''') で表される化合物を得ることができる。

この反応は、無溶媒又は例えばベンゼン、エタノール、キシレン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメチルホルムアミドなどの中から選ばれた反応に参与しない有機溶媒中で、常法により氷冷下又は室温〜加熱下で数時間反応を行う。この場合、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、苛性ソーダの如き無機塩類、或いはトリエチルアミン、ピリジン、ピリミジン、ジエチルアニリンのような有機塩基類を脱ハロゲン化水素剤として使用することにより、反応は容易に進行する。

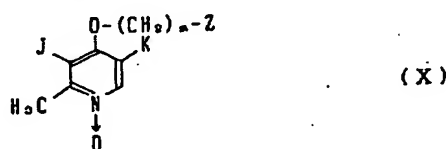
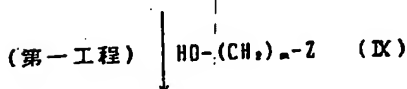
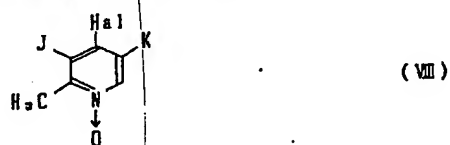
なお、上記の式 (VI) において、 $n=0$ である場合は、得られた目的物質の一つである一般式 (I''') で表される化合物は、 $n=0$ である化合物であるが、ここで得られたチオエーテル誘導体を、前記に記載した方法によって酸化することにより、対応するスルホキシド誘導体 ($n=1$) 又はスルホン誘導体 ($n=2$) を容易に得るこ

- 51 -

とができる。

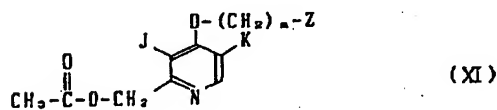
出発物質の製造方法

製造方法 A で出発物質として用いられる一般式 (III) で表される化合物は、例えば次のような方法で製造することができる。

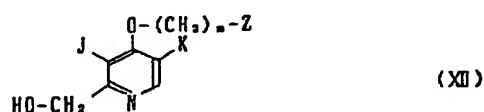


(第二工程)

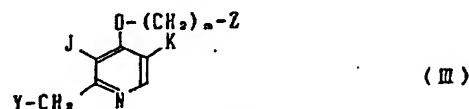
- 52 -



(第三工程)



(第四工程)



(式中 m, z, J, K 及び Y は前記の意味を有する)

(第一工程)

4-クロロ-2,3-ジメチルピリジン-1-オキシドの如き 4-ハロゲンピリジン-1-オキシド誘導体 (VII) を、塩基の存在下に一般

式 (IX) で表されるアルコール誘導体と反応させることにより、一般式 (X) で表されるアルコキシ誘導体を得ることができる。

塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属類、金属ナトリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムメトキシドのようなナトリウムアルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリなどが挙げられる。本反応は無溶媒、又は例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル磷酸トリアミドなどから選択された溶媒中で行われる。反応温度は、氷冷下乃至溶媒沸点まで適宜選ばれる。

(第二工程)

第一工程で得られた一般式 (X) で表され

るアルコキシ誘導体を無水酢酸中で約60~100℃に加熱することにより、一般式 (XI) で表されるアセトキシメチルピリジン誘導体が得られる。

(第三工程)

第二工程で得られたアセトキシメチルピリジン誘導体 (XI) を、加水分解して一般式 (XII) で表される 2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体を得る工程である。

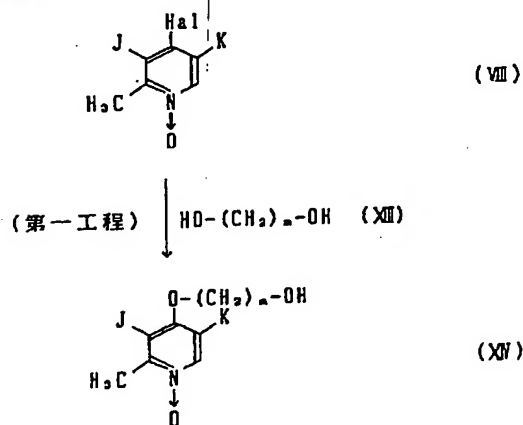
加水分解は通常、アルカリで加水分解する。

(第四工程)

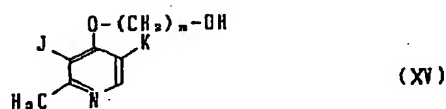
第三工程で得られた2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体 (XII) を、例えば塩化チオニルのような塩素化剤でハロゲン化することにより、一般式 (III) で表される2-ハロゲノメチルピリジン誘導体を得ることができる。この際溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどが用いられる。また、2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体 (XII) を、例えばメタンスルホンクロリドのような活

性スルホニルクロリドでスルホニル化することにより、一般式(Ⅲ)で表されるスルホニルオキシ誘導体を得ることができる。この際溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、ピリジン、ベンゼンなどが用いられる。

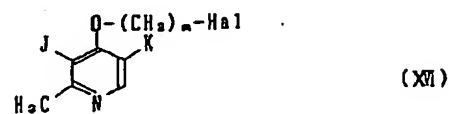
また上記の方法で、一般式(X)で表される化合物は、次の方法によっても得ることができる。



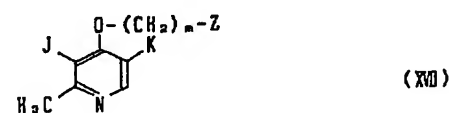
(第二工程)



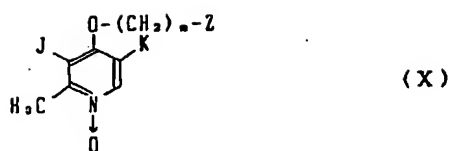
(第三工程)



(第四工程) H-Z (V)



(第五工程)



(第一工程)

一般式 (VII) で表される化合物 (式中 Hal はハロゲン原子を示す。例えば塩素原子を意味する) を、一般式 (XII) で表される化合物と常法により縮合反応せしめて一般式 (XVI) で表される化合物を得る。

本反応は、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウムの如き水素化アルカリ金属類、金属ナトリウムの如きアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの如き水酸化アルカリ類などの塩基の存在下に行う。

また本反応は、無溶媒又は例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベ

ンゼン系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル磷酸トリアミドなどの溶媒中で行われる。反応温度は氷冷下乃至溶媒沸点までの温度で適宜選択される。

(第二工程)

得られたアルコキシ誘導体 (XVI) を還元し、化合物 (XV) を得る工程である。具体的な方法としては、例えば無水酢酸-酢酸混液中、10%パラジウム・カーボンを触媒として水素添加を行う方法により還元体 (XV) を得ることができる。

(第三工程)

得られた化合物 (XV) を、例えば塩化チオニルのような塩素化剤でハロゲン化することにより、一般式 (XIII) で表される 2-ハロゲノエチル誘導体を得ることができる。この際、反応溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどが用いられる。

(第四工程)

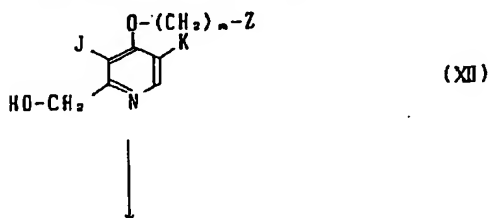
- 59 -

得られた化合物 (XVI) に式 (V) で表されるアルコール類、チオール類、アミノ類と反応させ、一般式 (XIII) で表される化合物を得ることができる。本反応も製造方法 B と同様に脱酸剤の存在下に行うことが好結果を与える。

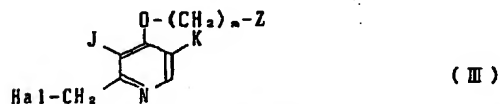
(第五工程)

得られた化合物 (XIII) を、例えば過酸化水素、過酢酸、m-クロロ過安息香酸などの酸化剤を用いて酸化し、N-オキシド化合物を得ることができる。

なお、製造方法 A において、出発物質として用いられている一般式 (III) で表される化合物は、次の方法によっても製造できる。



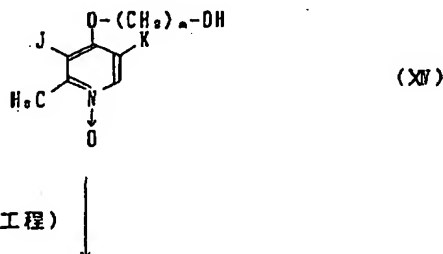
- 60 -

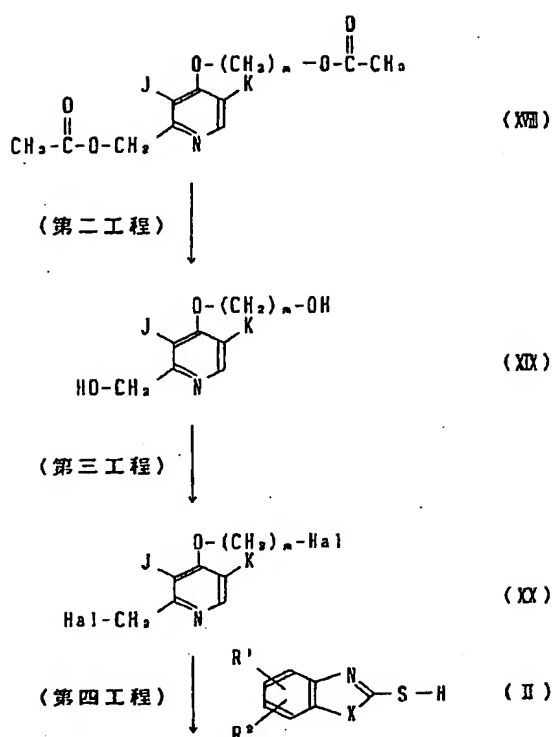


(式中 Hal はハロゲン原子を示し、Z, n は前記の意味を有する)

一般式 (XII) で表される化合物を、例えば塩化チオニルのような塩素化剤で、室温乃至 0℃ でハロゲン化し、一般式 (III) で示されるハロゲノメチルピリジン誘導体を得ることができる。この際、反応溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどが使用できる。

製造方法 B における出発物質である化合物 (IV) は、例えば次の方法によって製造することができる。



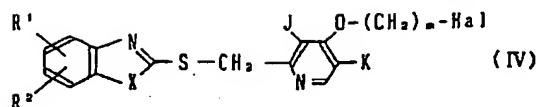


- 63 -

得られたジハロゲン体 (XX) に、一般式 (II) で表される化合物を反応せしめ、一般式 (IV) で表されるスルフィド誘導体を得る工程である。

本反応は、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのようなアルカリ金属の炭酸或いは炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリなどから選択された脱酸剤の存在下に行う。反応に用いられる溶媒としては、エタノール、メタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及びこれらと水との混合物などを挙げることができる。反応温度は0℃乃至溶媒の沸点であるが、好ましくは約40～60℃である。

また製造方法Bにおいて出発物質として用いられる化合物 (IV) は、次の方法によっても製造することが可能である。



(式中 Hal はハロゲン原子を意味し、その他は前記の意味を有する)

(第一工程)

一般式 (XV) で表される化合物を常法によりアセチル体 (XVIII) とする工程である。具体例を示せば、例えば無水酢酸、アセチルクロライドなどを用いる。

(第二工程)

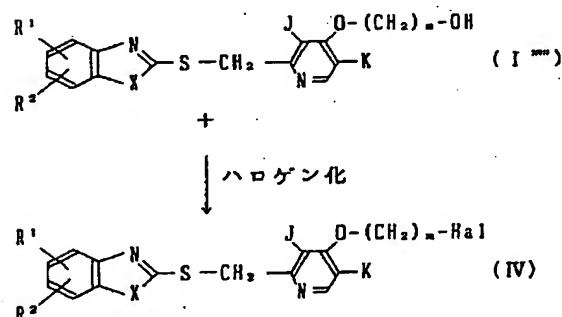
得られたアセチル体を酸又は塩基の存在下に加水分解し、ジオール体 (XIX) を得る。

(第三工程)

ジオール体 (XIX) を、例えば塩化チオニルのような塩素化剤でハロゲン化し、一般式 (XX) で表されるジハロゲン体を得る。この場合、反応溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどを用いる。

(第四工程)

- 64 -



(式中 Hal はハロゲン原子を意味し、他は前記の意味を有する)

即ち、例えば製造方法Aによって得られた目的物質の一つである化合物 (I') を、常法によりハロゲン化し、ハロゲン体である化合物 (IV) を得ることができる。具体的には、例えば塩化チオニルの如き塩素化剤でハロゲン化する。この際反応の溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタンなどが好ましい溶媒として用いられ、反応温度は、室温から80℃程度が好ましい結果を与える。

次に本発明化合物の効果を詳細に説明するた

- 65 -

- 831 -

- 66 -

め薬理実験例を示す。

薬理実験例 1

H⁺-K⁺-ATP ase 活性阻害作用

(1) H⁺-K⁺-ATP ase の調整

新鮮な豚の胃粘膜の胃底部よりサッコマニ (Saccomani) らの方法 (Biochem. and Biophys. Acta, 464, 313 (1977)) の変法にて調整した。

(2) H⁺-K⁺-ATP ase 活性の測定

種々の濃度の本発明化合物と、H⁺-K⁺-ATP ase、10 μg 蛋白質/ml と共に、pH 7.40 の 40mM Tris・HCl 緩衝液中で 37℃、30 分インキュベートした。15mM KCl 添加 10 分後、3mM の MgCl₂ と ATP で ATP ase 反応を開始し、10 分後放出された無機磷酸を Yoda and Hokin の方法 (Biochem. Biophys. Res., com., 40, 880, 1970) に準じて測定した。

被験化合物はメタノールに溶解し使用した。

阻害効果は溶媒のみ添加した対照群の測定値より被験化合物における測定値の差を求め、

これを対照群での測定値の百分率で求めた。

表は IC₅₀ で示した。

(3) 結果を表 1 に示す。

- 67 -

表 1

No.	化 合 物	IC ₅₀ (M)
1		9.2×10^{-7}
2		1.4×10^{-6}
3		1.0×10^{-6}
4		1.1×10^{-6}

- 68 -

表 1 (続 き)

No.	化 合 物	IC ₅₀ (M)
5		2.4×10^{-6}
6		5.5×10^{-7}
7		1.7×10^{-6}
8		1.2×10^{-6}

- 69 -

- 832 -

- 70 -

表 1 (続 き)

No.	化 合 物	I C ₅₀ (M)
9		1.3×10^{-6}
10		1.9×10^{-6}
11		4.2×10^{-6}
12		2.6×10^{-6}

- 71 -

表 1 (続 き)

No.	化 合 物	I C ₅₀ (M)
17		3.5×10^{-6}
18		3.3×10^{-6}
19		1.7×10^{-6}
20		2.3×10^{-6}

- 73 -

表 1 (続 き)

No.	化 合 物	I C ₅₀ (M)
13		6.3×10^{-7}
14		1.0×10^{-6}
15		7.2×10^{-6}
16		1.7×10^{-6}

- 72 -

表 1 (続 き)

No.	化 合 物	I C ₅₀ (M)
21		1.3×10^{-6}
22		1.9×10^{-6}
23		1.4×10^{-6}
24	オメプラゾル (Omeprazole)	1.1×10^{-6}

- 74 -

薬理実験例 2

胃酸分泌抑制効果

(方法)

慢性フィストラ犬(Chronic gastric fistula dogs)を用い、ヒスタミンの静脈内持続注入(100 μ g/kg/hr)により酸分泌を惹起させた。

ヒスタミンの注入開始1時間後に被検薬物を十二指腸内に投与し、1時間後の酸分泌量を無投与対照群と比較した。

被検化合物としては、薬理実験例1の表1に示した化合物19(実施例33)を本発明の代表化合物として選択し、更に対照化合物としてオメプラゾールを選択した。

化合物19: 2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩

(結果)

表2に示す。

表2は慢性フィストラ犬のヒスタミン刺激

酸分泌に対する被検薬物の抑制効果(抑制%)を示す。

表 2

投与量 (μ g/kg)	抑 制 (%)	
	化合物 19	オメプラゾール
31.25	34.4	—
62.5	50.1	41.1
125	67.7	48.6
250	87.4	62.1
500	100.0	91.2
1000	—	100.0

用量反応曲線から求めた ED_{50} は、本発明化合物19が59.9 μ g/kg、オメプラゾールが112.2 μ g/kgであり、このことから、本発明の代表化合物である化合物19は、オメプラゾールの2倍の効力を有していた。

薬理実験例 3

酸分泌能回復性

- 7 5 -

(方法)

慢性フィストラ犬を用いた。

被検薬物を十二指腸内に投与し、その1、24、48、72時間後にペントガストリンを筋注し、酸分泌能を対照群と比較検討した。

被検薬物は薬理実験例2と同じく、化合物19(実施例33)とオメプラゾールを選択した。

(結果)

結果を表3に示す。

化合物19、オメプラゾールともに4mg/kgを十二指腸内に投与し、1時間後にペントガストリンを筋注した際には完全に酸分泌が抑制された。

化合物19は24、48時間後にそれぞれ対照群に対し61.9%、121.5%の酸分泌が認められたが、オメプラゾールは72時間後に108.4%の酸分泌が認められた。完全に酸分泌が回復するには化合物19は48時間、オメプラゾールは72時間を要した。

- 7 6 -

表 3 酸分泌(対照群に対する%)

被検薬物	1 hr	24hr	48hr	72hr
化合物 19	0	61.9	121.5	—
オメプラゾール	0.3	32.3	69.1	108.4

上記の薬理実験例から明らかな如く、本発明化合物は、いずれも強力な H^+-K^+ ATPase活性阻害作用を有しており、更にベンゾイミダゾール骨格を有している化合物のうち最も注目されている化合物であるオメプラゾールと比較して、本発明化合物は胃酸分泌抑制作用において優れていることが判明した。

更に驚くべきことは、本発明化合物は胃酸分泌の回復能力がオメプラゾールと比較して著しく優れていることが見出されたことである。

H^+-K^+ ATPase阻害剤は、胃酸分泌の最終過程を阻害することから、あらゆる刺激に対しても酸分泌を強力に抑制し、かつ臓器特異性が高

いという特徴を有し、 H_2 -ブロッカーに置き換わる抗潰瘍剤となる可能性がある。実際にオメプラゾールの潰瘍治癒期間は H_2 -ブロッカーのそれを著しく短縮したという成績も報告されている。

しかしながら、酸分泌抑制作用の持続時間が長すぎると、高ガストリン血症によりエンテロクロマフィンライクセル(Entero chromaffin like cell)の増殖やカルシノイドの形成、胃内細菌の増殖、 N -ニトロソ化合物の産生、増大、及び投与量の選択の難しさなどというやっかいな問題の発生可能性がある。

従って、 H^+-K^+ -ATP ase 阻害剤としては、作用が強いばかりでなく、胃酸分泌の回復性がより早いものが渴望されている。

本発明は、このような点から探索研究を重ねてきた結果、本発明化合物がこの点を満足することを見出し、本発明を完成したものである。

本発明化合物の毒性については以下の通りである。

化合物19(実施例33)をビーグル(10mg/kg)及びラット(50mg/kg)に1週間経口投与により連投した結果、何ら毒性学的影響は認められなかった。

従って本発明化合物は、強力な H^+-K^+ -ATP ase 活性阻害作用に基づく優れた胃酸分泌抑制作用を有し、しかもその回復能力も高く、更に安全性も高いので、ヒト又は動物の消化性潰瘍の治療・予防剤として有用である。

本発明化合物を消化性潰瘍の治療・予防剤として投与する場合、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年齢、潰瘍の種類などにより著しく異なるが、通常1日当たり約0.01~200mg/kg、好ましくは0.05~50mg/kg、更に好ましくは0.1~10mg/kgを1日1~数回に分けて投与する。

製剤化の際は通常の製剤担体を用い、常法により製造する。

- 79 -

即ち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンステーチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許

- 80 -

可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要なpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

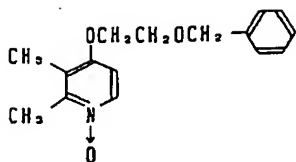
〔実施例〕

次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されることがないことは言うまでもない。

なお、製造例とは、本発明の目的物質を製造する際の原料の製造を示す。

製造例 1

4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシドの合成



ベンジルオキシエタノール50mlにNa 1.82g (79.13mmol)を加え、50℃にて2時間攪拌し、室温にて4-クロロ-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド5.0g(31.76mmol)を加え、110℃にて1.5時間攪拌し、室温に戻し、不溶物を濾別し、ジクロロメタンにてシリカゲルに吸着させ、5~30%酢酸エチル/ヘキサンにてベンジルオキシエタノールを分離し、次いで5~30%メタノール/酢酸エチルにて4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシドを油状物として7.15g得た。

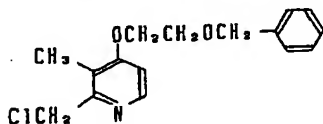
¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.20(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.8~4.0(m, 2H), 4.1~4.25(m, 2H), 4.6(s, 2H), 6.65(d, J=7.03Hz, 1H), 7.33(s, 5H), 8.12(d, J=7.03Hz, 1H)

- 8 3 -

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.06(s, 3H), 3.7~3.95(m, 2H), 4.0~4.3(m, 2H), 4.6(s, 4H), 6.70(d, J=6.7Hz, 1H), 7.33(s, 5H), 8.27(d, J=6.7Hz, 1H)

製造例 3

4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-クロロメチル-3-メチルピリジンの合成

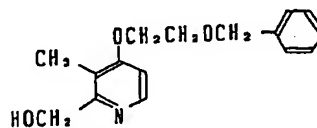


4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-ヒドロキシメチル-3-メチルピリジン5.3gをクロロホルム60mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル5.8gの40mlクロロホルム溶液を滴下した後、室温にて7時間攪拌、減圧留去して得た残渣に2N-炭酸ナトリウム水溶液200mlを加え、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウム乾燥、クロロホルムを留去し、6.3gの目的物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.27(s, 3H), 3.5~4.25(m, 4H), 4.56(s, 2H), 4.66(s, 2H), 6.7(d, J=

製造例 2

4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-ヒドロキシメチル-3-メチルピリジンの合成



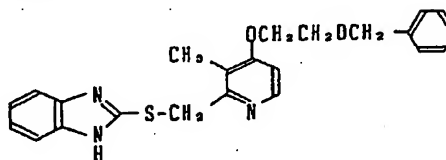
4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド6.5gを無水酢酸56ml中80~90℃にて1時間攪拌、無水酢酸を留去後、残渣を炭酸ナトリウム水溶液で弱塩基性とし、メチルエチルケトンで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後、メチルエチルケトンを留去し、7.0gの2-アセトキシメチル-4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メチルピリジンを得た。これをエタノール90mlに溶解し、水酸化ナトリウム1.43gを加え、40℃にて1時間攪拌し、水を加え、メチルエチルケトンにて抽出、硫酸マグネシウムで乾燥し、5.4gの4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-ヒドロキシメチル-3-メチルピリジンを得た。

- 8 4 -

5.71Hz, 1H), 7.30(s, 5H), 8.27(d, J=5.71Hz, 1H)

実施例 1

2-[(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ]ベンズイミダゾール



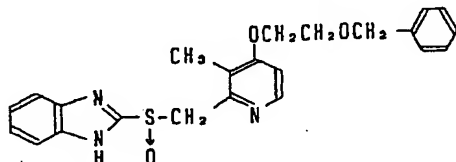
2-メルカプト-ベンズイミダゾール1.0g、4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-クロロメチル-3-メチルピリジン2.0gと水酸化ナトリウム302mgを40mlのエタノール中、60℃にて1.5時間加熱攪拌し、エタノールを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、30%酢酸エチル/n-ヘキサンから60%酢酸エチル/n-ヘキサンにて分離精製し、白色結晶2.0gの目的物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.28(s, 3H), 3.8~3.9(m,

2H), 4.15 ~ 4.25(m, 2H), 4.37(s, 2H), 4.62
(s, 2H), 6.74(d, J=5.71Hz, 1H), 7.11 ~ 7.65
(m, 9H), 8.32(d, J=5.71Hz, 1H)

実施例 2

2-[(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-
3-メチルピリジン-2-イル)メチルスル
フィニル]ベンズイミダゾール



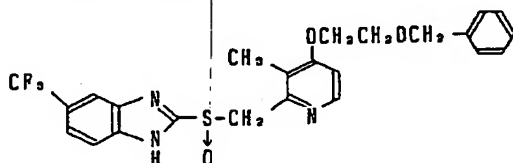
上記で得たチオエーテル0.98gを40mlのジク
ロロメタンに溶解し、-30~-40℃にてm-ク
ロ過安息香酸521mgを少しずつ加えた後、ト
リエチルアミン461mgを加え、0℃に戻し、1N-
炭酸ナトリウム水溶液20mlを加え、30分間攪拌
した。ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗
浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメ
タンを留去した。ジクロロメタン-エーテルより
結晶化し、目的物の結晶を0.78g得た。

- 87 -

(s, 2H), 4.7(s, 2H), 6.75 ~ 7.12(m, 3H),
7.23(s, 5H), 7.48(d, J=9Hz, 1H), 8.14(d,
J=7.9Hz, 1H)

(実施例 4)

2-[(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-
3-メチルピリジン-2-イル)メチルス
ルフィニル]-5-トリフルオロメチル-1H-
ベンズイミダゾール



¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.18(s, 3H), 3.7 ~ 3.92
(m, 2H), 4.1 ~ 4.34(m, 2H), 4.58(s, 2H),
4.78(s, 2H), 6.94(d, J=5.71Hz, 1H), 7.32
(s, 5H), 7.59(d, J=8.79Hz, 1H), 7.83(d,
J=8.79Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 8.17(d, J=
5.71Hz, 1H)

(実施例 5)

2-[(4-(2-(2-メトキシエトキシ)-

M⁺ (MASSはFAB MASSで測定、以下同様) : 422

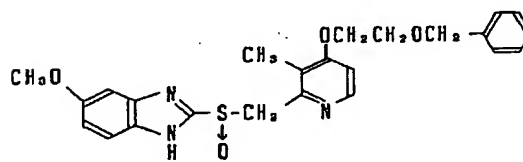
¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.2(s, 3H), 3.65 ~ 3.98(m,
2H), 4.04 ~ 4.28(m, 2H), 4.59(s, 2H),
4.78(s, 2H), 6.98(d, J=4.6Hz, 1H), 7.05 ~
7.8(m, 9H), 8.22(d, J=4.6Hz, 1H), 13.6(bs,
1H)

実施例 3 ~ 5

実施例 1 又は 2 の方法に準じて次の化合物を
得た。

(実施例 3)

2-[(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-
3-メチルピリジン-2-イル)メチルス
ルフィニル]-5-メトキシ-1H-ベンズイ
ミダゾール



¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.13(s, 3H), 3.78(s, 3H),
3.62 ~ 3.90(m, 2H), 4.1 ~ 4.3(m, 2H), 4.5

- 88 -

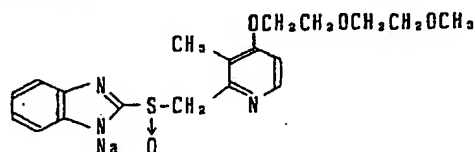
エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル}
メチルスルフィニル]-5-トリフルオロメ
チル-1H-ベンズイミダゾール



¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.19(s, 3H), 3.38(s, 3H),
3.4 ~ 4.3(m, 8H), 4.78(ABq, J=13.6Hz, Δν
=12.5Hz, 2H), 6.72(d, J=5.62Hz, 1H), 7.49
(d, J=9Hz, 1H), 7.64(d, J=9Hz, 1H), 8.02
(bs, 1H), 8.26(d, J=5.62Hz, 1H)

実施例 6

2-[(4-(2-(2-メトキシエトキシ)-
エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メ
チルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール
ナトリウム塩



- 89 -

- 837 -

- 90 -

2 [(4- (2- (2-メトキシエトキシ))
エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル) メ
チルチオ] ベンズイミダゾール 0.45g をジクロ
ロメタン 40ml に溶解し、-40℃にてm-クロ
ロ安息香酸 0.22g を少しずつ加えた後、トリエ
チルアミン 0.16g を加え、0℃に戻し、1N-炭
酸水素ナトリウム水溶液 20ml を加え、30分間攪
拌した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネ
シウムで乾燥後、ジクロロメタンを留去した。
残渣に0.1N-水酸化ナトリウム水溶液 12.1ml を
加え、室温にて1時間攪拌した後、無水エタノ
ールを加え、減圧留去にて乾固した。残渣にエ
タノールとエーテルを加え結晶化し、0.42g の
ナトリウム塩を得た。

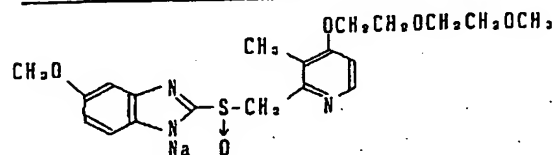
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.16 (s, 3H), 3.25 (s, 3H),
3.3 ~ 3.9 (m, 6H), 4.0 ~ 4.14 (m, 2H), 4.55
(ABq, J=13.18Hz, Δν=13.55Hz, 2H), 6.8 ~
6.9 (m, 3H), 7.4 ~ 7.5 (dd, J=6.15Hz, 3.08Hz,
2H), 8.28 (d, J=5.27Hz, 1H)

実施例 7 ~ 10

実施例 6 の方法に準じて次の化合物を得た。

(実施例 7)

5-メトキシ-2- [(4- (2- (2-メ
トキシエトキシ)) エトキシ-3-メチルピ
リジン-2-イル) メチルスルフィニル] -
1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩

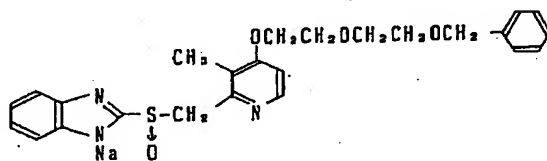


¹H-NMR (CD₃OD) δ ; 2.14 (s, 3H), 3.34 (s, 3H),
3.6 (m, 4H), 3.84 (s, 5H), 4.18 (m, 2H),
6.76 (dd, J=9.36Hz, 2.52Hz, 1H), 6.9 (d, J=
5.76Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.52Hz, 1H), 7.5
(d, J=9.36Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.76Hz, 1H)

(実施例 8)

2- [(4- (2- (2-ベンジルオキシエ
トキシ)) エトキシ-3-メチルピリジン-
2-イル) メチルスルフィニル] -1H-ベン
ズイミダゾール ナトリウム塩

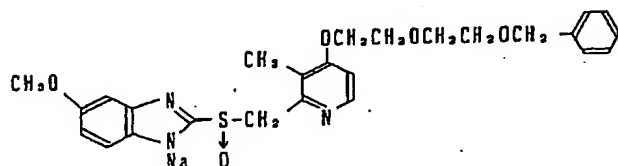
- 9 1 -



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.16 (s, 3H), 3.4 ~ 3.9
(m, 6H), 3.96 ~ 4.28 (m, 2H), 4.49 (s, 2H),
4.6 (ABq, J=12.6Hz, Δν=12.85Hz, 2H),
6.8 ~ 7.2 (m, 3H), 7.29 (s, 5H), 7.5 (dd,
J=6.16Hz, 3.08Hz, 2H), 8.25 (d, J=5.71Hz,
1H)

(実施例 9)

2- [(4- (2- (2-ベンジルオキシエ
トキシ)) エトキシ-3-メチルピリジン-
2-イル) メチルスルフィニル] -5-メト
キシベンズイミダゾール ナトリウム塩



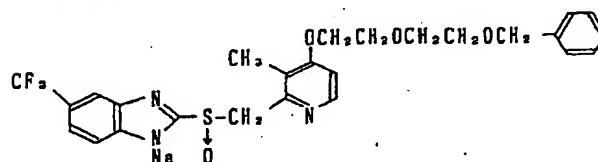
- 9 3 -

- 9 2 -

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.16 (s, 3H), 3.63 (m,
4H), 3.74 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.18 (m,
2H), 4.49 (s, 2H), 4.55 (ABq, J=13.18Hz,
Δν=13.55Hz, 2H), 6.6 (dd, J=9.35Hz, 3.20
Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.63Hz, 1H), 6.89 (d,
J=5.72Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.72Hz, 1H)

(実施例 10)

2- [(4- (2- (2-ベンジルオキシエ
トキシ)) エトキシ-3-メチルピリジン-
2-イル) メチルスルフィニル] -5-トリ
フルオロメチルベンズイミダゾール ナトリ
ウム塩

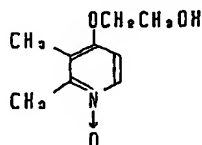


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.16 (s, 3H), 3.62 (m, 4H),
3.79 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.48 (s, 2H),
4.57 (ABq, J=13.18Hz, Δν=12.29Hz, 2H),
6.93 (d, J=5.71Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.35Hz,

1.75Hz, 1H), 7.29(s, 5H), 7.62(d, J=8.35 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.28(d, J=5.71 Hz, 1H)

製造例 4

4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド



エチレングリコール80mlに氷冷下金属ナトリウム4.60g(0.2mol)を溶かし、窒素気流下100℃で1時間攪拌した後、室温で4-クロロ-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド15.76g(0.1mol)を加え120℃で2時間攪拌した。反応終了後、エチレングリコールを留去し、乾固させた残渣をシリカゲルカラムクロマト(溶媒:クロロホルム:メタノール=19:1)によって精製し、4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド13.28gを白

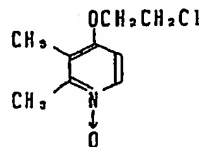
色結晶として得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ;

2.29(s, 3H), 2.55(s, 3H), 3.93(t, 2H), 4.20(t, 2H), 7.04(d, H), 8.18(d, H)

製造例 5

4-(2-クロロエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド



4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド0.92g(5mmol)のクロロホルム10ml溶液に塩化チオニル 1.0mlを氷冷下徐々に加えた。2時間加熱還流し、放冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、メチルエチルケトン 100mlで2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(溶媒:クロロホルム:メタノール=19:1)で精製することにより4-

- 9 5 -

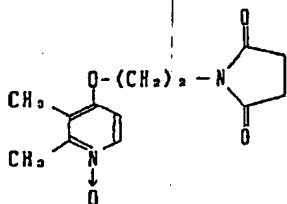
(2-クロロエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド0.56gを無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ;

2.24(s, 3H), 2.54(s, 3H), 3.86(t, 2H), 4.28(t, 2H), 6.62(d, H), 8.17(d, H)

製造例 6

2,3-ジメチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン-N-オキシド



4-(2-クロロエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド0.40g(2mmol)、スクシンイミド0.30g(3mmol)、炭酸カリウム0.48g(3.5mmol)及びメチルエチルケトン30mlの混合物を2時間還流した。放冷後、濾過しメチルエチルケトンを留去して乾固した後、シリカゲル

- 9 6 -

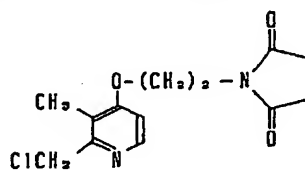
カラムクロマト(溶媒:CHCl₃:MeOH=19:1)により精製し、2,3-ジメチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン-N-オキシド0.12gを白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ;

2.12(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.73(s, 4H), 3.80~4.25(m, 4H), 6.51(d, H), 8.03(d, H)

製造例 7

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン



2,3-ジメチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン-N-オキシド0.12gを無水酢酸5mlに溶解し、100℃で0.5時間攪拌した。冷後、反応混合物にエタノール30mlを加え室温で0.5時間攪拌した後、溶媒を留去することにより、2-アセトキシメチル-3-メチル

- 9 7 -

- 839 -

- 9 8 -

4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン0.14gを粗製品オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.10(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.72(s, 4H), 3.72~4.24(m, 4H), 5.15(s, 2H), 6.61(d, H), 8.24(d, H)

これを精製することなく1N-HCl 5mlに溶解し、100℃で0.5時間攪拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム100mlで2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、濃縮することにより、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン0.12gを粗製品無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

1.93(s, 3H), 2.68(s, 4H), 3.80~4.22(m, 4H), 4.56(s, 2H), 6.59(d, H), 8.21(d, H)

更にこれを精製することなくクロロホルム5mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル0.11gを滴下、0.5時間還流した。冷後、飽和炭酸水素ナ

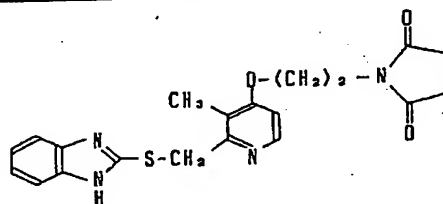
トリウム水溶液で中和し、クロロホルム100mlで2回抽出して硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮後、真空乾燥することにより、2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン0.07gを白色半結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.15(s, 3H), 2.68(s, 4H), 3.80~4.20(m, 4H), 4.60(s, 2H), 6.61(d, H), 8.22(d, H)

実施例 11

2-[(3-メチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール0.03g(0.18mmol)、2-クロロメチル-3-メ

- 99 -

チル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン0.06g(0.21mmol)、炭酸カリウム0.03g(0.21mmol)及びメチルエチルケトン10mlの混合物を窒素気流中3時間還流した。冷後、濾過、濃縮、真空乾燥した後、水を加えクロロホルム50mlで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過、濃縮しシリカゲルカラムクロマト(溶媒: CHCl_3 : MeOH = 19:1)で精製することにより、2-[(3-メチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール0.08gを白色結晶として得た。

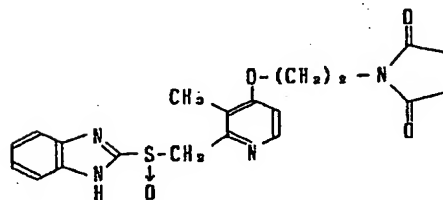
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.09(s, 3H), 2.63(s, 4H), 3.72~4.16(m, 4H), 4.27(s, 2H), 6.53(d, H), 6.90~7.50(m, 4H), 8.18(d, H)

実施例 12

2-[(3-メチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール

- 100 -



2-[(3-メチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール0.40g(1mmol)のジクロロメタン(20ml)溶液に-60℃でm-クロロ過安息香酸(95%)0.18gを徐々に加え0.5時間攪拌した。これにトリエチルアミン0.15gを加え-10℃まで昇温した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え0.5時間攪拌した。ジクロロメタン50mlで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮、真空乾燥して得た粗製品をジクロロメタン、ジエチルエーテルから結晶化することにより、2-[(3-メチル-4-(2-スクシンイミドエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール0.36gを白色結晶として得

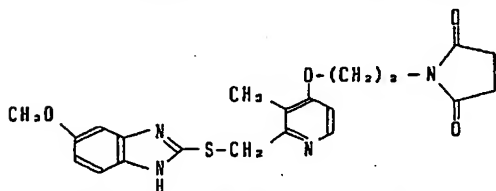
た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.12(s, 3H), 2.73(s, 4H), 3.83~4.29(m, 4H),
4.56~4.92(m, 2H), 6.65(d, H), 7.17 ~7.72
(m, 4H), 8.25(d, H)

実施例 13

5-メトキシ-2-[(3-メチル-4-(2-
スクシンイミドエトキシ)ピリジン-2-イ
ル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



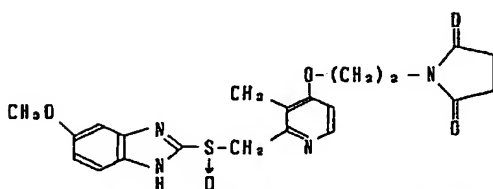
実施例 11と同様にして目的物を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.20(s, 3H), 2.74(s, 4H), 3.84(s, 3H), 3.88
~4.38(m, 4H), 4.35(s, 2H), 6.71(d, H), 6.80
~7.48(m, 3H), 8.35(d, H)

実施例 14

- 103 -



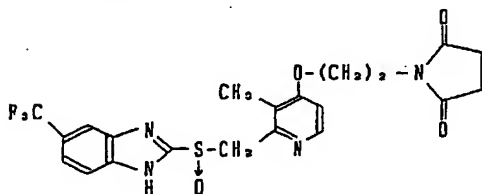
実施例 12と同様にして目的物を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.13(s, 3H), 2.74(s, 4H), 3.86(s, 3H), 3.60
~4.30(m, 4H), 4.50~4.90(m, 2H), 6.65(d, H),
6.80~7.68(m, 3H), 8.25(d, H)

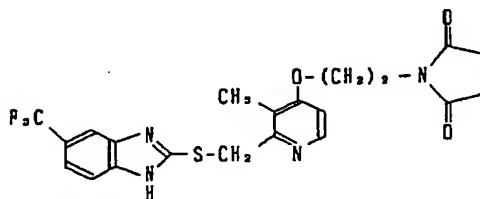
実施例 16

2-[(3-メチル-4-(2-スクシンイミ
ドエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルスル
フィニル]-1H-5-トリフルオロメチルベン
ズイミダゾール



- 105 -

2-[(3-メチル-4-(2-スクシンイミ
ドエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチオ]
-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダ
ゾール



実施例 11と同様にして目的物を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.22(s, 3H), 2.75(s, 4H), 3.88~4.08(m, 2H),
4.08~4.28(m, 2H), 4.45(s, 2H), 6.73(d, H),
7.32~7.86(m, 3H), 8.32(d, H)

実施例 15

5-メトキシ-2-[(3-メチル-4-(2-
スクシンイミドエトキシ)ピリジン-2-イ
ル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダ
ゾール

- 104 -

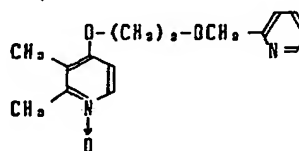
実施例 12と同様にして目的物を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.23(s, 3H), 2.75(s, 4H), 3.80~4.45(m, 4H),
4.67(m, 2H), 6.74(d, H), 7.30 ~8.00(m, 3H),
8.37(d, H)

製造例 8

2,3-ジメチル-4-(2-ピリジルメトキシ
エトキシ)ピリジン-N-オキシド



4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2,3-ジ
メチルピリジン-N-オキシド1.20g(6.5mmol)
のテトラヒドロフラン40ml懸濁液に窒素気流下、
氷冷下で水素化ナトリウム(60%)0.39gを加え
0.5時間攪拌した後、2-クロロメチルピリジ
ン0.83g(6.5mmol)を加えて8時間還流した。冷
後、濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマト
(溶媒：酢酸エチル：n-ヘキサン=4:1~

- 841 -

- 106 -

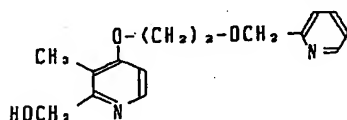
$\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 19 : 1$ で精製することにより、
2,3-ジメチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン-N-オキシド0.61gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

2.20(s, 3H), 2.50(s, 3H), 3.80~4.04(m, 2H),
4.04~4.28(m, 2H), 4.70(s, 2H), 6.60(d, H),
7.00~7.74(m, 3H), 8.04(d, H), 8.45(d, H)

製造例 9

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン



2,3-ジメチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン-N-オキシド0.60gと無水酢酸の混合物を100℃で0.5時間攪拌した。冷後、エタノール40mlを加え室温で0.5時間攪拌した後、溶媒を留去し、真空乾燥することにより、2-アセトキシメチル-3-メチル-4-

- 107 -

(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン0.40g(1.5mmol)のクロロホルム(10ml)溶液に氷冷下、塩化チオニル0.71g(6mmol)を加え、0℃で2時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム50mlで4回抽出して硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮、真空乾燥することによって、2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン0.42gを半結晶粗製品として得た。

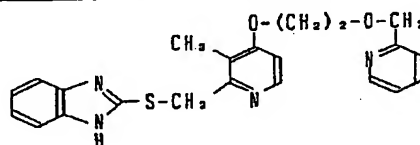
これの0.40gを精製することなく、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール0.18g、炭酸カリウム0.19g及びメチルエチルケトン30mlと共に窒素気流中で2時間還流した。冷後、濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン)で精製することにより、2-[(3-メチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール0.38gを無色油状物質として得た。

(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン0.47gを粗製品オイルとして得た。

これを精製することなく、1N-HClに溶解し、100℃で1時間攪拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン50mlで2回抽出して硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(溶媒:酢酸エチル)で精製することにより、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン0.40gを無色半結晶として得た。

実施例 17

2-[(3-メチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-

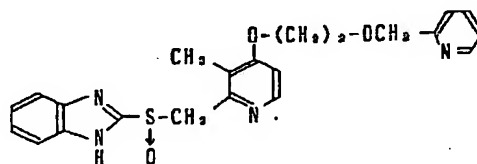
- 108 -

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

2.26(s, 3H), 3.80~4.04(m, 2H), 4.10~4.28(m, 2H), 4.35(s, 2H), 4.70(s, 2H), 6.70(d, H),
6.94~7.20(m, 7H), 8.25(d, H), 8.45(d, H)

実施例 18

2-[(3-メチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール



2-[(3-メチル-4-(2-ビリジルメトキシエトキシ)ビリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール0.38gのジクロロメタン(20ml)溶液に窒素気流中-60℃でm-クロロ過安息香酸0.16gを加え0.5時間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン0.16gを加え-10℃まで昇温した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、室温で0.5時間攪

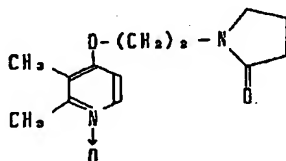
拌した。ジクロロメタン50mlで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、濃縮、真空乾燥して得た粗製品をジクロロメタン、ジエチルエーテルにより結晶化させて、2-[(3-メチル-4-(2-ピリジルメトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール0.31gを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.17(s, 3H), 3.83~4.06(m, 2H), 4.06~4.34(m, 2H), 4.72(s, 2H), 4.64~4.84(m, 2H), 6.70(d, H), 7.04~7.80(m, 7H), 8.27(d, H), 8.55(d, H)

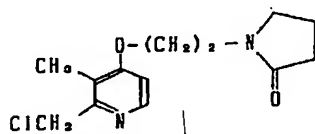
製造例 10

2,3-ジメチル-4-[(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-N-オキシド]



- 111 -

(2-ピロリドン)エトキシ]ピリジン



2,3-ジメチル-4-[(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-N-オキシド]0.65gに無水酢酸10ccを室温に加え、その後90℃で2時間攪拌した。エタノールを加え、減圧留去し、2-アセトキシメチル-3-メチル-4-[(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン]の粗生成物を得た(0.79g)。

これに1N-塩酸20ccを加え100℃で2時間攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧留去して、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-[(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン]の粗生成物510mgを黄土色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

N,N-ジメチルホルムアミド30ccに、水素化ナトリウム0.42gを室温にて加えた。0℃に冷却後、2-ピロリドン0.74gを加えた。80℃で1.5時間攪拌した後、室温まで冷却し、4-(2-クロロエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド1.17gを加えた。60~80℃で5時間攪拌した後、冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20ccを加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで分離精製し、2,3-ジメチル-4-[(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-N-オキシド]430mgを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.2(s, 3H), 2.54(s, 3H), 1.9~2.5(m, 4H), 3.57(t, J=7Hz, 2H), 3.73(t, J=6Hz, 2H), 4.16(t, J=6Hz, 2H), 6.65(d, J=7Hz, 1H), 8.15(d, J=7Hz, 1H)

製造例 11

2-クロロメチル-3-メチル-4-[(2-

- 112 -

2.04(s, 3H), 1.9~2.6(m, 4H), 3.58(t, J=7Hz, 2H), 3.73(t, J=6Hz, 2H), 4.2(t, J=6Hz, 2H), 4.65(s, 2H), 6.7(d, J=7Hz, 1H), 8.3(d, J=7Hz, 1H)

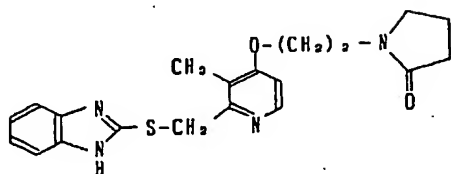
この粗生成物500mgをジクロロメタン10mlに溶かし、この溶液に塩化チオニル1.19gを-20℃で滴下した。滴下後室温にて30分間攪拌、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧留去して、2-クロロメチル-3-メチル-4-[(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン]の粗生成物0.57mg(オイル)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.25(s, 3H), 1.8~2.5(m, 4H), 3.54(t, J=7Hz, 2H), 3.68(t, J=6Hz, 2H), 4.1(t, J=6Hz, 2H), 6.62(d, J=6Hz, 1H), 8.22(d, J=6Hz, 1H)

実施例 19

2-[(3-メチル-4-(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチ

オ-1H-ベンズイミダゾール

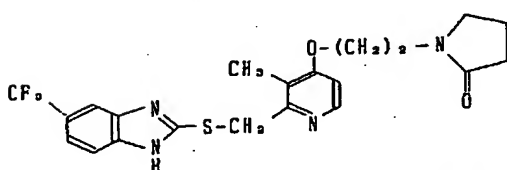
2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン0.55g、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール0.3g、炭酸カリウム0.33g にメチルエチルケトン20ccを加え、2時間加熱還流した。反応混合物を濾過後、濾液を濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで分離精製し、目的物を0.27g 得た(淡黄色結晶)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

2.26(s, 3H), 1.8 ~ 2.5(m, 4H), 3.57(t, J=7 Hz, 2H), 3.7(t, J=6Hz, 2H), 4.13(t, J=6Hz, 2H), 4.34(s, 2H), 6.66(d, J=6Hz, 1H), 7.0 ~ 7.55(m, 4H), 8.25(d, J=6Hz, 1H)

実施例 20

- 115 -



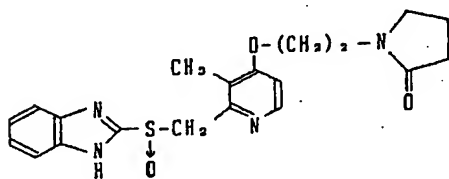
実施例 19 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

2.28(s, 3H), 1.9 ~ 2.55(m, 4H), 3.57(t, J=7 Hz, 2H), 3.74(t, J=6Hz, 2H), 4.2(t, J=6Hz, 2H), 4.4(s, 2H), 6.77(d, J=6Hz, 1H), 7.27~7.85(m, 3H), 8.38(d, J=6Hz, 1H)

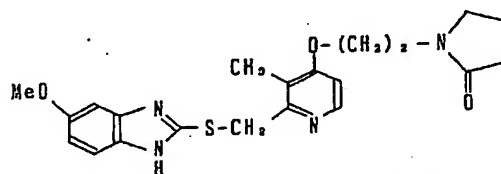
実施例 22

2-[3-メチル-4-(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-2-イル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール



- 117 -

5-メトキシ-2-[3-メチル-4-(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



実施例 19 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

2.24(s, 3H), 1.9 ~ 2.5(m, 4H), 3.56(t, J=7 Hz, 2H), 3.72(t, J=6Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 4.17(t, J=6Hz, 2H), 4.4(s, 2H), 6.6~7.5(m, 4H), 8.35(d, J=6Hz, 1H)

実施例 21

2-[3-メチル-4-(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-2-イル]メチルチオ-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール

- 116 -

2-[3-メチル-4-(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール0.27g をジクロロメタン20ml に溶かし、この溶液にm-クロロ過安息香酸 (95%)0.12g を-60℃で加えた。-50~-40℃で4時間攪拌した後、トリエチルアミン0.09g、更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、濃縮して得られる粗生成物をジクロロメタン-エーテルから結晶化し、目的物を0.18g 得た。

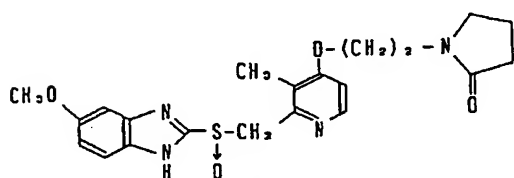
¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

2.18(s, 3H), 1.9 ~ 2.5(m, 4H), 3.53(t, J=7 Hz, 2H), 3.73(t, J=6Hz, 2H), 4.16(t, J=6Hz, 2H), 4.74(ABq, J=14Hz, Δν=16Hz, 2H), 6.7(d, J=6 Hz, 1H), 7.2 ~ 7.7(m, 4H), 8.25(d, J=6Hz, 1H)

実施例 23

5-メトキシ-2-[3-メチル-4-(2-(2-ピロリドン)エトキシ)ピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

イル] メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダ
ゾール



実施例 22 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.17(s, 3H), 1.9 ~ 2.5(m, 4H), 3.38 ~ 3.78
(m, 4H), 3.8(s, 3H), 4.1(t, J=6Hz, 2H), 4.66
(ABq, J=13Hz, $\Delta\nu=12.4\text{Hz}$, 2H), 6.6(d, J=6Hz,
1H), 6.77~7.6(m, 3H), 8.17(d, J=6Hz, 1H)

実施例 24

2-[3-メチル-4-(2-(2-ピロリ
ン)エトキシ)ピリジン-2-イル]メチルス
ルフィニル-5-トリフルオロメチル-1H-ベ
ンズイミダゾール

- 119 -

エタノールを加えて減圧留去し、4-(2-ア
セトキシエトキシ)-2-アセトキシメチル-
3-メチルピリジンを得た。

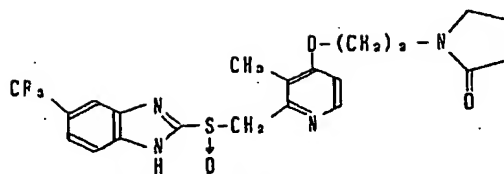
これに水酸化ナトリウム20g、水20ml、エタ
ノール50mlを加えて室温で10分間攪拌した。エ
タノールを留去後、飽和食塩水50mlを加え、2
-ブタノンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾
燥、濾過後、減圧留去して4-(2-ヒドロキシ
エトキシ)-2-ヒドロキシメチル-3-メ
チルピリジン20gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.02(s, 3H), 3.9 ~ 4.2(m, 4H), 4.50(s, 2H),
6.63(d, J=6Hz, 1H), 8.15(d, J=6Hz, 1H)

上で得た4-(2-ヒドロキシエトキシ)-
2-ヒドロキシメチル-3-メチルピリジン
11.9gをジクロロメタン200mlに溶かし、この
溶液に塩化チオニル24mlを0℃で滴下した。室
温で2時間攪拌した後、ジクロロメタン、過剰
の塩化チオニルを減圧で留去し、飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出

- 121 -



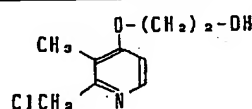
実施例 22 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.17(s, 3H), 1.8 ~ 2.55(m, 4H), 3.4 ~ 3.8
(m, 4H), 4.75(ABq, J=14.3Hz, $\Delta\nu=17.5\text{Hz}$, 2H),
6.69(d, J=6Hz, 1H), 7.24~8.0(m, 3H), 8.2
(d, J=6Hz, 1H)

製造例 12

2-クロロメチル-4-(2-ヒドロキシエト
キシ)-3-メチルピリジン



4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2,3-ジ
メチルピリジン-N-オキシド25gに無水酢酸
15mlを加えて溶かし、90℃で2時間攪拌した。

- 120 -

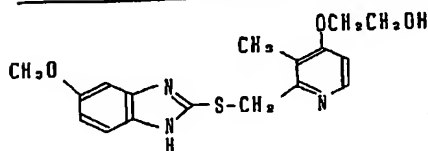
した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、濃縮
し、2-クロロメチル-4-(2-ヒドロキシ
エトキシ)-3-メチルピリジン10.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

2.3(s, 3H), 3.9~4.2(m, 4H), 4.69(s, 2H),
6.73(d, J=6Hz, 1H), 8.3(d, J=6Hz, 1H)

実施例 25

2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-5-
メトキシ-1H-ベンズイミダゾール



2-クロロメチル-4-(2-ヒドロキシエ
トキシ)-3-メチルピリジン0.7g、2-メル
カプト-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾ
ール0.63g、水酸化ナトリウム0.16gにエタノ
ール60mlを加え、60℃で1時間攪拌した。反応混
合物をそのまま濃縮し、シリカゲルカラムクロ

- 845 -

- 122 -

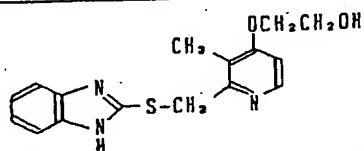
マトで分離精製し、目的物を1.08g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

2.2 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.6~4.1 (m, 4H),
4.6 (s, 2H), 6.6~7.35 (m, 4H), 8.14 (d, J=6Hz, 1H)

実施例 26

2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-
ベンズイミダゾール



実施例 25 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

2.24 (s, 3H), 3.6~4.18 (m, 4H), 4.7 (s, 2H),
6.93 (d, J=6Hz, 1H), 7.0~7.6 (m, 4H), 8.25
(d, J=6Hz, 1H)

実施例 27

2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-

- 1 2 3 -

メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-5-
メトキシ-1H-ベンズイミダゾール0.9gをメ
タノール5ml、ジクロロメタン80mlに溶かし、
この溶液に-60℃でm-クロロ過安息香酸0.51
gを加えた。-50℃~-40℃で4.5時間攪拌し
た後トリエチルアミン0.38gを加え、更に飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホル
ムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過
後、減圧留去して得られる粗生成物をジクロロ
メタン-イソプロピルエーテルから結晶化し、
目的物を0.58g 得た。

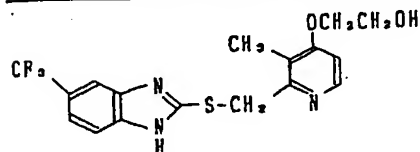
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

2.17 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.6~4.18 (m, 4H),
4.73 (ABq, J=14Hz, $\Delta\nu=8\text{Hz}$, 2H), 6.8~7.6 (m,
4H), 8.21 (d, J=6Hz, 1H)

実施例 29

2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メ
チルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル
-1H-ベンズイミダゾール

メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-5-
トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール



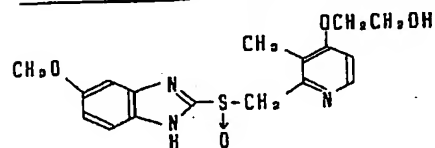
実施例 25 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

2.25 (s, 3H), 3.6~4.2 (m, 4H), 4.75 (s, 2H),
6.96 (d, J=6Hz, 1H), 7.3~7.9 (m, 3H), 8.25
(d, J=6Hz, 1H)

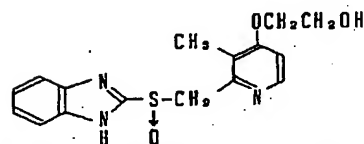
実施例 28

2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニ
ル-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール



2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-

- 1 2 4 -



実施例 28 と同様にして目的物を得た。

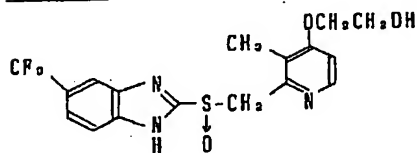
M^+ : 332

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

2.17 (s, 3H), 3.6~4.2 (m, 4H), 4.74 (s, 2H),
6.95 (d, J=6Hz, 1H), 7.18~7.77 (m, 4H), 8.22
(d, J=6Hz, 2H)

実施例 30

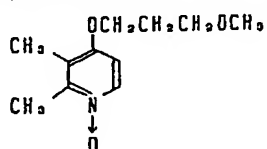
2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニ
ル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミ
ダゾール



実施例 28 と同様にして目的物を得た。

製造例 13

4-(3-メトキシプロポキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド



3-メトキシプロパノール2.0g(22mmol)をジメチルスルホキシド50mlに溶解し、これに水素化ナトリウム2.7g(66mmol)を室温にて加え、その後60℃で1時間撹拌した。室温まで放冷後、4-クロル-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド3.0g(19mmol)を加えた。その後40℃で1時間撹拌した。反応終了後ジメチルスルホキシドを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで生成し、4-(3-メトキシプロポキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシドを760mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:

2.1(m, 2H), 2.2(s, 3H), 2.54(s, 3H), 3.35(s,

- 127 -

を留去し、水を加えクロロホルムで抽出。クロロホルム層を濃縮することにより2-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジンを450mg得た(褐色オイル)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:

2.04(s, 3H), 2.1(m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.56(t, J=5.7Hz, 2H), 4.12(t, J=5.7Hz, 2H), 4.64(s, 2H), 6.7(d, J=7Hz, 1H), 8.24(d, J=7Hz, 1H)

上で得た2-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン450mgをジクロロメタン20mlに溶かし、これに塩化チオニル760mgを0℃で滴下し、その後室温で2時間撹拌した。反応終了後、ジクロロメタン、塩化チオニルを留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え抽出した。クロロホルム層を濃縮することにより、2-クロルメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジンを470mg得た(褐色結晶)。

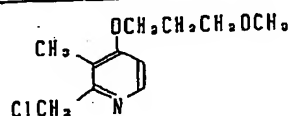
¹H-NMR(CDCl₃) δ:

2.1(m, 2H), 2.27(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.56(t,

3H), 3.55(t, J=6Hz, 2H), 4.1(t, J=6Hz, 2H), 6.65(d, J=7.4Hz, 1H), 8.16(d, J=7.4Hz, 1H)

製造例 14

2-クロルメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン



4-(3-メトキシプロポキシ)-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド760mg(3.6mmol)に無水酢酸20mlを加え、90℃で1時間反応させた。無水酢酸を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを濃縮し、2-アセトキシメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジンを700mg得た(褐色オイル)。

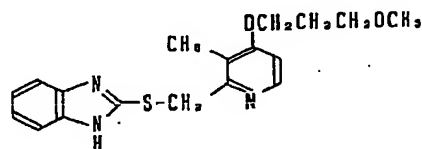
この2-アセトキシメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジンに水酸化ナトリウム500mg、エタノール15ccを加え、50℃で1時間撹拌した。反応終了後エタノール

- 128 -

J=5.7Hz, 2H), 4.12(t, J=5.7Hz, 2H), 4.69(s, 2H), 6.71(d, J=7Hz, 1H), 8.26(d, J=7Hz, 1H)

実施例 31

2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール280mg(1.8mmol)、2-クロルメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン470mg(2mmol)、水酸化ナトリウム100mg(2.4mmol)にエタノール20ccを加え、50℃で3時間撹拌した。反応終了後、エタノールを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより、2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾールを590mg(淡黄色結晶)

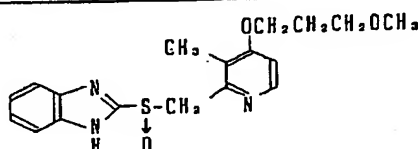
得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

2.09(t, J=6.1Hz, 2H), 2.26(s, 3H), 3.35(s, 3H),
3.56(t, J=6.1Hz, 2H), 4.13(t, J=6.1Hz, 2H),
4.37(s, 2H), 6.76(d, J=6.1Hz, 1H), 7.1 ~ 7.25
(m, 2H), 7.5(br, s, 2H), 8.33(d, J=6.1Hz, 1H)

実施例 3 2

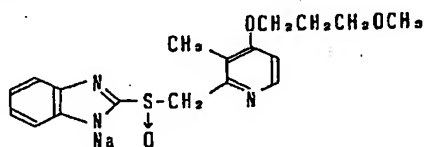
2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール



2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 5 g をジクロロメタン 100 ml / ジエチルエーテル 25 ml に溶かし、これに -45℃ で m-クロル過安息香酸 (85%) 2.83 g を少量ずつ加えた。反応終了後、トリエチルアミン 2 g を加え、-10℃ まで昇温し、次いで 1N

- 1 3 1 -

ニル〕-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 500 mg (1.46 mmol) をジクロロメタン 20 cc に溶かし、これに -45℃ で m-クロル過安息香酸 (85%) 320 mg を少量ずつ加えた。反応終了後、トリエチルアミン 370 mg を加え、-10℃ まで昇温した。飽和炭酸ナトリウム水溶液 30 ml を加え、室温で 30 分攪拌した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ジクロロメタンを留去して得られた粗生成物に 0.1N-水酸化ナトリウム水溶液 14.6 cc を加えて溶かした。エタノール 30 cc で 3 回水を共沸させ、真空乾燥した。エーテルを加えて得られる白色結晶をエーテルで 3 回デカンテーションにより洗浄後、真空乾燥して 2-〔4-

- 1 3 3 -

- 水酸化ナトリウム 50 ml を加え室温で 30 分攪拌した。水層をジクロロメタン 20 ml で 2 回洗浄した後、水層に 2N の酢酸アンモニウム水溶液を加え pH 11 にした。次いで水層をジクロロメタン 50 ml で 3 回抽出した後、ジクロロメタン層を 50 ml の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去して、得られるオイルをジクロロメタン-エーテルによって結晶化せしめ、4.17 g の標記化合物を白色結晶として得た。

融点 ; 99 ~ 100℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.83 ~ 2.09(m, 2H), 2.13(s, 3H), 3.34(s, 3H),
3.52(t, J=6.2Hz, 2H), 4.05(t, J=6.2Hz, 2H),
4.79(s, 2H), 6.70(d, J=5.7Hz, 1H), 7.07 ~
7.30(m, 2H), 7.30 ~ 7.60(br, s, 2H), 8.27(d,
J=5.7Hz, 1H)

実施例 3 3

2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩

- 1 3 2 -

(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩を 530 mg 得た。

融点 ; 140 ~ 141℃ (分解)

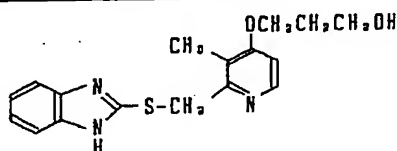
M^+ : 382

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ :

1.99(t, J=6.1Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 3.25(s, 3H),
3.49(t, J=6.1Hz, 2H), 4.09(t, J=6.1Hz, 2H),
4.56(ABq, J=14.1Hz, $\Delta\nu=21.3\text{Hz}$, 2H), 6.8 ~
6.9(m, 3H), 7.4 ~ 7.5(m, 2H), 8.27(d, J=5.7Hz,
1H)

実施例 3 4

2-〔4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



- 848 -

- 1 3 4 -

2-メルカプトベンズイミダゾール1.39g (9.27mmol)、2-クロロメチル-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン2.0g (9.27mmol)、水酸化ナトリウム0.44g (11.1mmol)の混合物にエタノール80mlを加え、50℃にて1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を1.7g (56%)得た。

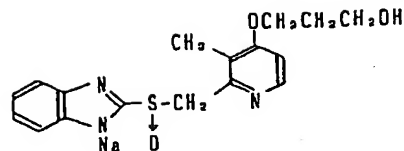
$M^+ : 368$

$^1H-NMR(DMSO-d_6) \delta$:

1.8 ~ 2.1(m, 2H), 2.24(s, 3H), 3.6(t, J=6Hz, 2H), 4.2(t, J=6Hz, 2H), 4.7(s, 2H), 7.0 ~ 7.38(m, 3H), 7.38 ~ 7.6(m, 2H), 8.35(d, J=6Hz, 1H)

実施例 35

2-〔〔4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



2-〔〔4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール1.0g (3.04mmol)をジクロロメタン 100mlに溶かし、これにm-クロ過安息香酸 (90%) 580mgを-45℃で加え、2時間攪拌した。反応終了後トリエチルアミン470mgを加え、-20℃まで昇温した。更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、室温で30分間攪拌した。クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を濃縮して得られる粗生成物をジクロロメタン-エーテルで結晶化し、2-〔〔4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールを830mg得た。これに0.1N-水酸化ナトリウム水溶液24mlを加えて溶かした。エタノールにより水を共沸させ、更に

- 135 -

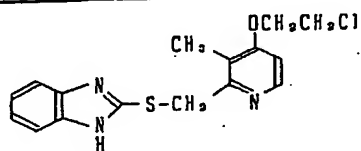
真空ポンプで減圧乾燥した。残渣にエーテルを加え、析出する無色の結晶を濾取することにより標記化合物を860mg (77%)得た。

$^1H-NMR(DMSO-d_6) \delta$:

1.7 ~ 2.1(m, 2H), 2.16(s, 3H), 3.58(t, J=6Hz, 2H), 4.12(t, J=6Hz, 2H), 4.55(ABq, J=13Hz, $\Delta\nu=20Hz$, 2H), 6.7 ~ 7.0(m, 3H), 7.3 ~ 7.6(m, 2H), 8.27(d, J=6Hz, 1H)

実施例 36

2-〔〔4-(2-クロロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール



粗2-メルカプトベンズイミダゾール12.3g、4-(2-クロロエトキシ)-2-クロロメチル-3-メチルピリジン塩酸塩20g、水酸化ナトリウム11gをエタノール 300mlに溶解し、60

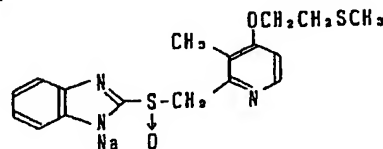
- 136 -

℃にて2時間攪拌した。エタノールを減圧留し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、40%酢酸エチル/ヘキサンから酢酸エチルにて分離精製し、標記化合物15.5gを白色固体として得た。

$^1H-NMR(CDCl_3) \delta$: 2.24(3H, s, CH_3), 3.80(2H, t, J=4Hz, CH_2), 4.20(2H, t, J=4Hz, CH_2), 4.40(2H, s, CH_2), 6.62(1H, d, J=6Hz, Py-H), 7.00 ~ 7.40(4H, m, Ar-H), 8.28(1H, d, J=6Hz, Py-H)

実施例 37

2-〔〔4-(2-メチルチオエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



実施例 35で得たチオエーテル0.50gを20ml

のジクロロメタンに溶解し、 -50°C ～ -40°C にて
m-クロロ過安息香酸0.36gを少しずつ加え
た。反応終了後、同温にてトリエチルアミン
0.21gを加え、 -20°C に昇温し、1N-炭酸水素
ナトリウム水溶液28mlを加え、30分撹拌した。
ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄後、
硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを
留去した。

得られた粗スルホキシドをエタノール10mlに
溶かし、15%メチルメルカプタンナトリウム水
溶液1gを加え、 80°C で4時間撹拌した。溶媒
を留去し、シリカゲルカラムクロマトに付し、
1%のトリエチルアミンを含んだ2%メタノール
/クロロホルムから10%メタノール/クロロ
ホルムにて分離精製した。精製物に1N-水酸化
ナトリウム水溶液7.2ml、エタノール20mlを加
え、減圧下で乾固し、標記化合物460mgを得た。
 M^+ : 384

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.18 (3H, s, CH_3), 2.90
(2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 4.24 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2),

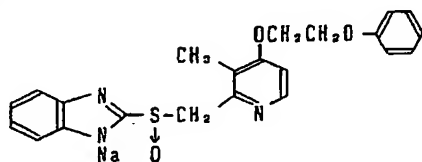
- 1 3 9 -

マトに付し、30%酢酸エチル/ヘキサンから酢
酸エチルにて分離精製し、標記化合物1.2gを白
色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.22 (3H, s), 4.40 (2H, s),
4.70 (2H, s), 6.86～7.52 (10H, m), 8.28 (1H,
d, $J=6\text{Hz}$)

実 施 例 3 9

2-[(3-メチル-4-(2-フェノキシエ
トキシ)ピリジン-2-イル)メチルスルフィ
ニル]-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム
塩

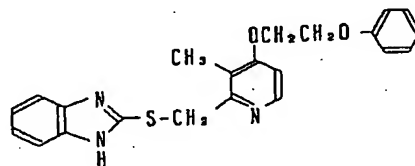


実施例37で得たチオエーテル0.70gをジク
ロルメタン 200mlに溶解し、 -30°C ～ -40°C にて
m-クロロ過安息香酸0.39gを少しずつ加えた。
反応終了後同温にてトリエチルアミン0.12gを
添加した後、反応液を -10°C に昇温し、飽和重

4.78 (2H, s, CH_2), 6.80～7.60 (4H, m, Ar-H),
6.98 (1H, d, $J=6\text{Hz}$, Py-H), 8.30 (1H, d, $J=6\text{Hz}$,
Py-H)

実 施 例 3 8

2-[(4-(2-フェノキシエトキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル)メチルチオ]-
1H-ベンズイミダゾール



(4-(2-フェノキシエトキシ)-3-メ
チルピリジン-2-イル)メタノール1.0g、塩
化チオニル0.60ml、ジクロロメタン12mlの混
合物を 40°C で60分間反応した。反応混合物より溶
媒を留去し、得られた褐色あめ状物にエタノール
50ml、水酸化ナトリウム0.70g、2-メルカ
プトベンズイミダゾール1.2gを加え、 70°C にて
2時間加熱撹拌した。反応液よりエタノールを
留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

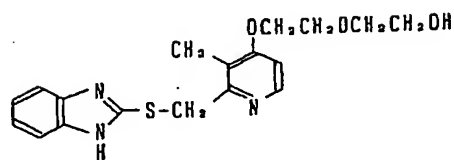
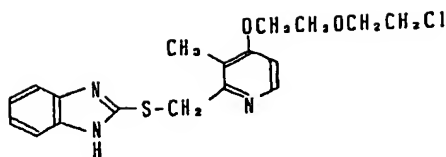
- 1 4 0 -

曹水10mlを加え、 -10°C ～ 10°C にて30分撹拌した。
ジクロロメタン層を飽和炭酸ナトリウム水溶液
で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ジクロ
ロメタンを留去した。得られた残渣にエタノール
20ml、1N-水酸化ナトリウム 1.8mlを加え溶
解した後、溶液を減圧乾固した。残渣にエタノ
ールとエーテルを加え結晶化し、標記化合物
0.61gを薄茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.17 (3H, s), 4.32 (4H, s),
4.36 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=13\text{Hz}$),
6.74～7.44 (10H, m), 8.22 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

実 施 例 4 0

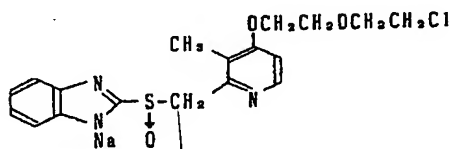
2-[(4-(2-(2-クロロエトキシ)-
3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ)-
1H-ベンズイミダゾール及び2-[(4-(
2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)-
3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ)-
1H-ベンズイミダゾール



2-ヒドロキシメチル-4-〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ〕-3-メチルピリジンの塩素化より得られる4-〔2-(2-クロロエトキシ)エトキシ〕-2-クロロメチル-3-メチルピリジン及び2-クロロメチル-4-〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ〕-3-メチルピリジンの粗混合物3.1gと2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール2.0gのエタノール溶液に水酸化ナトリウム0.54gを加え、60℃にて1.5時間攪拌した。冷後、エタノールを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン系

- 143 -

ナトリウム塩



除湿攪拌下、-50℃にて2-〔〔4-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール1.0gのジクロロメタン(80ml)溶液にm-クロロ過安息香酸0.57gを少しずつ加え2時間攪拌した。その後昇温し、-30℃にてトリエチルアミン0.51gを加え、更に-10℃にて2N-炭酸ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、ジクロロメタン抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、ジクロロメタン留去し、1.0gの残渣を得た。これを0.1Nの水酸化ナトリウム(26ml)に溶解し、更にエタノールを加え、減圧留去した。これにエタノールを加え、再度減圧留去し、残渣にエーテルを加え、1.07gの結晶を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ; 2.17(s, 3H), 3.56~3.96

- 145 -

及びメタノール-酢酸エチル系を用い、2-〔〔4-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール1.0gと、

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.28(s, 3H), 3.56~4.04(m, 6H), 4.04~4.32(m, 2H), 4.4(s, 2H), 6.76(d, J=6Hz, 1H), 7.08~7.32(m, 3H), 7.4~7.68(m, 2H), 8.36(d, J=6Hz, 1H)

2-〔〔4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール1.9gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.24(s, 3H), 3.56~4.28(m, 8H), 4.4(s, 2H), 6.12(d, J=7Hz, 1H), 7.04~7.32(m, 2H), 7.4~7.68(m, 2H), 8.32(d, J=7Hz, 1H)

実施例 41

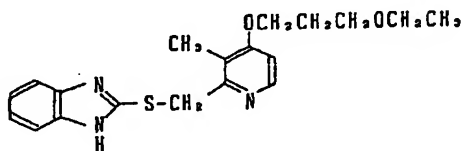
2-〔〔4-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール

- 144 -

(m, 6H), 4.0~4.28(m, 2H), 4.04(d, J=12.6Hz, 1H), 4.68(d, J=12.6Hz, 1H), 6.76~8.04(m, 3H), 7.36~7.6(m, 2H), 8.26(d, J=6Hz, 1H)

実施例 42

2-〔〔4-(3-エトキシ)プロポキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール



〔4-(3-エトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルメタンスルホナート4.2g、2-メルカプトベンズイミダゾール1.87gをエタノール30ml中、室温で1時間攪拌した。エタノールを留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、目的物0.88g及び目的物のメタンスルホン酸塩5.1gを得た。

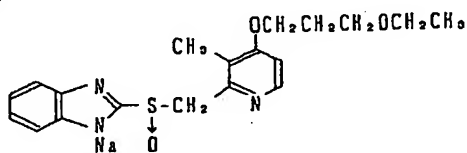
¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 1.19(t, J=7.0Hz, 3H), 1.9~2.1(m, 2H), 2.24(s, 3H), 3.48(q, J=7.0

- 146 -

Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.11 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.73 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.97 ~ 7.20 (m, 2H), 7.32 ~ 7.55 (m, 2H), 8.31 (d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 43

2-〔(4-(3-エトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



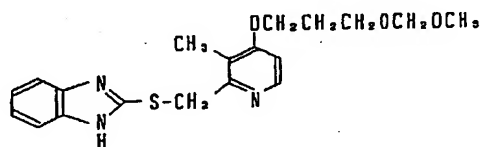
2-〔(4-(3-エトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール0.6gをジクロロメタン30mlに溶かし、これにm-クロロ過安息香酸(85%)0.37gを-45℃で加えた。2時間後、トリエチルアミン0.43gを加え、更に飽和炭酸ナトリウム水溶液30mlを加え、室温で1時間激しく

攪拌した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を濃縮して得られる残渣に0.1N-水酸化ナトリウム水溶液16mlを加えて溶解した後、水を留去した。減圧乾燥後、エーテルを加えて結晶化し、目的物を0.54g得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ; 1.11 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.7 ~ 2.1 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.2 ~ 3.6 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 4.09 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.49 (ABq, J=11.8Hz, Δν=17.0Hz, 2H), 6.65 ~ 7.0 (m, 3H), 7.2 ~ 7.6 (m, 2H), 8.2 (d, J=5.6 Hz, 1H)

実施例 44

2-〔(4-(3-メトキシメトキシ)プロポキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール

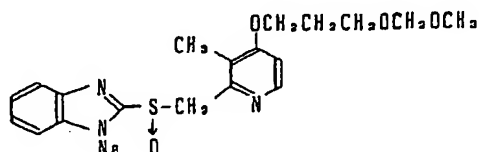


- 147 -

(4-(3-メトキシメトキシ)プロポキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルメタンスルホナート1.8g、2-メルカプトベンズイミダゾール0.76g、水酸化ナトリウム0.29gをエタノール50ml中、室温で1時間攪拌した。エタノールを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、目的物を1.4g得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.9 ~ 2.2 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.73 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.16 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.62 (s, 3H), 6.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.0 ~ 7.2 (m, 2H), 7.3 ~ 7.6 (m, 2H), 8.34 (d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 45

2-〔(4-(3-メトキシメトキシ)プロポキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



- 149 -

- 148 -

2-〔(4-(3-メトキシメトキシ)プロポキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール0.6gをジクロロメタン40mlに溶かし、これにm-クロロ過安息香酸(85%)0.35gを-45℃で加えた。2時間後、トリエチルアミン0.64gを-30℃で加え、更に飽和炭酸ナトリウム水溶液40mlを加え、室温で30分間激しく攪拌した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を濃縮して得られる残渣に0.1N-水酸化ナトリウム水溶液14.4mlを加えて溶解した後、水を留去した。減圧乾燥後、エーテルを加えて結晶化し、目的物を0.57g得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ; 1.9 ~ 2.2 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.63 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.12 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.41 ~ 4.85 (2H), 6.84 ~ 7.1 (m, 3H), 7.4 ~ 7.62 (m, 2H), 8.26 (d, J=6.1Hz, 1H)

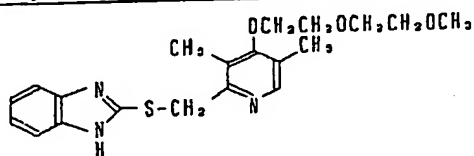
実施例 46

2-〔(4-(2-メトキシエトキシ)エトキシ

- 852 -

- 150 -

シ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



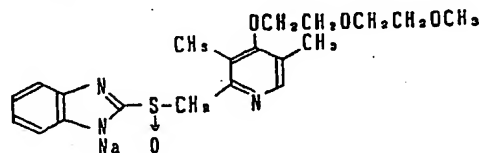
(4-(2-メトキシエトキシ)エトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチルメタン スルホナート3.0g、2-メルカプトベンズイミダゾール1.17g をエタノール30ml中、室温で1時間攪拌した。エタノールを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、目的物を0.8g得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 2.28(s, 3H), 2.33(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.5 ~ 3.9(m, 6H), 3.9 ~ 4.2(m, 2H), 4.37(s, 2H), 7.1 ~ 7.3(m, 2H), 7.3 ~ 7.65(m, 2H), 8.24(s, 1H)

実施例 47

2-[(4-(2-メトキシエトキシ)エトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル

ルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール
ナトリウム塩



2-[(4-(2-メトキシエトキシ)エトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール0.5gをジクロロメタン30mlに溶かし、これにm-クロロ過安息香酸(85%)0.29gを-45℃で加えた。2時間後、トリエチルアミン0.34gを加え、更に飽和炭酸ナトリウム水溶液30mlを加え、室温で1時間激しく攪拌した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を濃縮して得られる残渣に0.1N-水酸化ナトリウム水溶液12mlを加えて溶解した後、水を留去した。減圧乾燥後、エーテルを加えて結晶化し、目的物を0.57g得た。

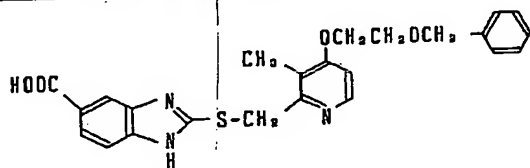
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ; 2.21(s, 6H), 3.25(s, 3H),

- 1 5 1 -

3.3 ~ 3.7(m, 6H), 3.7 ~ 4.0(m, 2H), 4.39(ABq, J=13.2Hz, Δν=20.7Hz, 2H), 6.65 ~ 6.9(m, 2H), 7.2 ~ 7.5(m, 2H), 8.21(s, 1H)

実施例 48

5-カルボキシ-2-[(4-(2-ベンジル
オキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-
イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



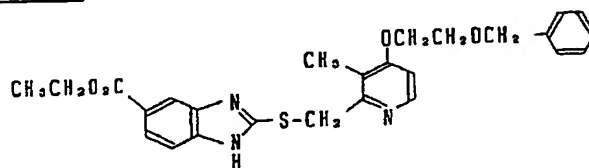
5-カルボキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール1.26g、4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-クロロメチル-3-メチルピリジン1.8g、水酸化ナトリウム0.57gをメタノール150ml中、50℃にて1.5時間攪拌した。メタノールを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、更にメタノール-酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒より再結晶することにより目的物を1.52g得た。

- 1 5 2 -

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ; 2.25(s, 3H), 3.65 ~ 3.9(m, 2H), 4.1 ~ 4.3(m, 2H), 4.58(s, 2H), 4.74(s, 2H), 6.95(d, J=5.7Hz, 1H), 7.32(s, 5H), 7.50(d, J=8.3Hz, 1H), 7.79(dd, J=1.3Hz, 8.3Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.24(d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 49

5-エトキシカルボニル-2-[(4-(2-
ベンジルオキシ)エトキシ-3-メチルピリ
ジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミ
ダゾール



5-カルボキシ-2-[(4-(2-ベンジルオキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール1.0g、エタノール200ml、濃硫酸1mlの混合物をモレキュラシーブスにて脱水しながら4時

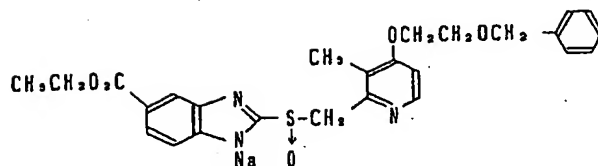
間加熱還流した。飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和後、エタノールを留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、目的物を0.76g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H),

2.25 (s, 3H), 3.7 ~ 3.9 (m, 2H), 4.15 ~ 4.3 (m, 2H), 4.24 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.96 (d, J=5.7Hz), 7.32 (s, 5H), 7.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.3Hz, 8.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 50

5-エトキシカルボニル-2-[(4-(2-ベンジルオキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



5-エトキシカルボニル-2-[(4-(2-ベンジルオキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール0.7gをジクロロメタン50mlに溶かし、これにm-クロロ過安息香酸(85%)0.3gを-45℃で加えた。2時間後-30℃まで昇温し、トリエチルアミン0.43gを加えた。30分後-10℃まで昇温し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、室温で30分間激しく攪拌した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過して、濾液を濃縮した。残渣をジクロロメタン10mlに溶かし、水酸化ナトリウム(60%)0.056gを加え、室温で30分間攪拌した。ジクロロメタンを留去後、エーテルを加えて結晶化し、目的物を0.59g 得た。

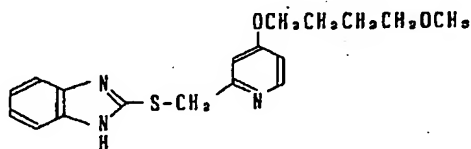
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H),

- 155 -

2.18 (s, 3H), 3.7 ~ 3.9 (m, 2H), 4.1 ~ 4.3 (m, 2H), 4.24 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.57 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.94 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.30 (s, 5H), 7.50 ~ 7.86 (m, 3H), 8.26 (d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 51

2-[(4-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



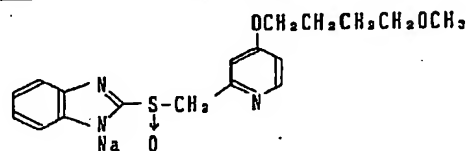
2-メルカプトベンズイミダゾール2.55g (0.017モル)、2-クロロメチル-4-(4-メトキシブトキシ)ピリジン 5.09g (0.022モル)、水酸化ナトリウム(95%)0.84g (0.020モル)、及びエタノール60mlの混合物を40℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル-n-ヘキサン

- 156 -

系)により精製して目的化合物4.13gを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.43 ~ 1.84 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.31 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.75 ~ 6.89 (m, 1H), 7.04 ~ 7.21 (m, 2H), 7.25 ~ 7.56 (m, 2H), 8.31 (d, J=6.2Hz, 1H)

実施例 52

2-[(4-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



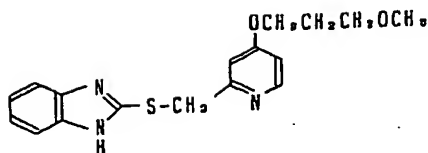
2-[(4-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール 2.06g (0.006モル)をジクロロメタン80mlに溶解させ、窒素気流中-40℃でm-クロロ過安息香酸(80%)1.30g (0.006モル)及びメタノール5mlを加え1.5時間攪拌した。反応終了後、

トリエチルアミン1.0gを添加し、-10℃まで昇温した後、2N-炭酸ナトリウム水溶液50mlを加えて室温で30分間攪拌した。これをジクロロメタン(150ml×2)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過して溶媒を留去し、真空乾燥した。得られたオイルに0.1N-水酸化ナトリウム水溶液54mlを加えて溶解し、エタノールを加えて溶媒を留去し、残渣をエーテルで3回洗浄した後真空乾燥することにより、目的化合物2.02gを白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.40~1.74(m, 4H), 3.17~3.40(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.66~3.88(m, 2H), 4.48(ABq, J=12.5Hz, Δν=12.7Hz, 2H), 6.60~7.00(m, 3H), 7.35~7.58(m, 2H), 8.32(d, J=6.2Hz, 1H)

実施例 53

2-[4-(3-メトキシプロポキシ)ピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール 1.50g(0.01モル)、2-クロロメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)ピリジン3.20g(0.015モル)、水酸化ナトリウム(95%)0.51g(0.012モル)及びエタノール60mlの混合物を40℃で0.5時間攪拌したのち濾過、減圧濃縮したものシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル-n-ヘキサン系)により精製し、目的化合物3.27gを無色結晶として得た。

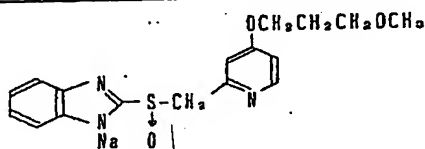
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.62~2.06(m, 2H), 3.16(s, 3H), 3.34(t, J=6.2Hz, 2H), 3.97(t, J=6.2Hz, 2H), 4.51(s, 2H), 6.62~6.84(m, 1H), 6.88~7.16(m, 2H), 7.20~7.48(m, 2H), 8.20(d, J=6.2Hz, 1H)

実施例 54

2-[4-(3-メトキシプロポキシ)ピリジン-2-イル]メチルスルフィニル-1H-ベン

- 159 -

ズイミダゾール ナトリウム塩



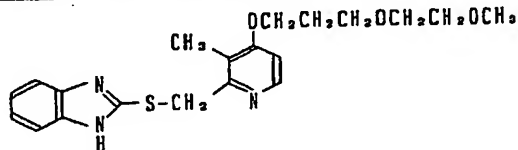
2-[4-(3-メトキシプロポキシ)ピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 1.65g(0.005モル)をジクロロメタン50mlに溶解し、窒素気流中-40℃でm-クロロ過安息香酸(80%)1.08g(0.005モル)を加え15分間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン0.8gを加え-10℃まで昇温した後、2N-炭酸ナトリウム水溶液30mlを加えて室温で30分間攪拌し、ジクロロメタン100mlで3回抽出したものを硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、真空乾燥して得たものを0.1N-水酸化ナトリウム水溶液50mlに溶解させ、エタノールを加えて溶媒を留去し、エーテル洗浄して真空乾燥することにより、目的化合物の白色結晶1.70gを得た。

- 160 -

¹H-NMR(CMSO-d₆) δ: 1.70~1.98(m, 2H), 3.22(s, 3H), 3.37(t, J=6.2Hz, 2H), 3.44~3.89(m, 2H), 4.47(ABq, J=12.3Hz, Δν=10.6Hz, 2H), 6.70~6.94(m, 4H), 7.42~7.53(m, 2H), 8.32(d, J=5.8Hz, 1H)

実施例 55

2-[4-(3-(2-メトキシエトキシ)プロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



粗2-ヒドロキシメチル-4-(3-(2-メトキシ)エトキシ)-3-メチルピリジン1.4gのジクロロメタン溶液に、-30℃にてトリエチルアミン2.24gとメタンスルホンクロリド1.27gを加えた後、徐々に室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、30分攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾

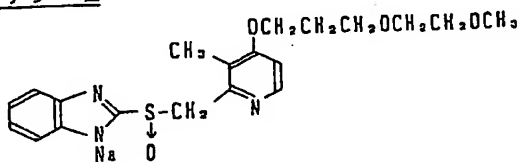
燥後、クロロホルムを減圧留去し、〔4-(3-(2-メトキシエトキシ)プロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルメタンスルホナートを赤色粗オイルとして1.9g得た。これに、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール0.83gを加え、エタノール(20ml)中、室温にて30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温下30分攪拌し、クロロホルム抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを減圧留去した。得た残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン系で分離精製し、1.55gの油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12(q, J=6.15Hz, 2H), 2.25(s, 2H), 3.36(s, 3H), 3.56(m, 2H), 3.66(t, J=6.15Hz, 2H), 4.14(t, J=6.15Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 6.77(d, J=5.72Hz, 1H), 7.1~7.25(m, 2H), 7.528(m, 2H), 8.33(d, J=5.72Hz, 1H)

実施例 56

2-〔4-(3-(2-メトキシエトキシ)プロ

ポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
ナトリウム塩



除湿攪拌下、-40℃にて2-〔4-(3-(2-メトキシエトキシ)プロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール1.3gのジクロロメタン(70ml)溶液にm-クロロ過安息香酸681mg(純度85%)を少しずつ加え、30分間攪拌した。トリエチルアミン483mgを加え、-20℃に昇温させた後、2N-炭酸ナトリウム水溶液を加え、室温下、30分間攪拌した。ジクロロメタンで2回抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを減圧留去し、粗オイルを得た。これに0.1N-水酸化ナトリウム水溶液(30ml)とエタノールを加え、

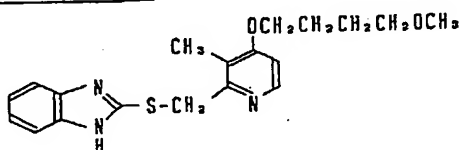
- 163 -

40℃にて減圧留去した。再度エタノールを加えて減圧留去後、無水エーテルを加えて結晶化し、1.24gの結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.98(q, J=6.15Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.47(m, 4H), 3.56(t, J=6.15Hz, 2H), 4.09(t, J=6.15Hz, 2H), 4.542(ABq, J=13.18Hz, $\Delta\nu=14.74\text{Hz}$, 1H), 6.8~7.0(m, 3H), 7.39~7.57(m, 2H), 8.27(d, J=5.71Hz, 1H)

実施例 57

2-〔4-(4-メトキシブトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



除湿攪拌下、粗2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシブトキシ)-3-メチルピリジン0.84gのジクロロメタン(30ml)溶液に、-20℃に

- 164 -

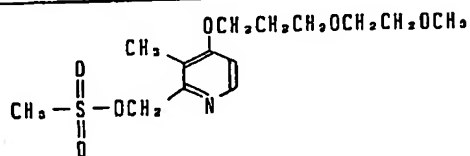
トリエチルアミン611mgとメタンスルホンクロリド686mgを加え、徐々に室温に戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、30分間攪拌し、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを減圧留去し、赤色オイルを得た。これに2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール560mgとエタノール(30ml)を加え、室温にて30分間攪拌した後、2N-炭酸ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを減圧留去した。得た残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン系にて分離精製し、0.42gのオイルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.4~2.16(m, 4H), 2.26(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.45(t, J=5.72Hz, 2H), 4.06(t, J=5.72Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 6.74(d, J=5.71Hz, 1H), 7.1~7.25(m, 2H), 7.48~7.56(m, 2H), 8.33(d, J=5.72Hz, 1H)

製造例 15

〔4-(3-(2-メトキシエトキシ)プロ

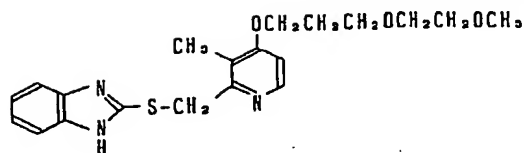
キシ) - 3-メチルピリジン-2-イル] メチ
ル メタンスルホナート



粗 2-ヒドロキシメチル-4-(3-(2-
メトキシエトキシ) - 3-メチルピリジン1.4
g のジクロロメタン溶液に-30℃にてトリエチ
ルアミン2.24g とメタンスルホニルクロリド
1.27g を加えた後、室温に戻し、飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液を加え、30分間撹拌した。ク
ロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥
後、クロロホルムを減圧留去し、赤色粗オイル
1.9gを得た。

実施例 58

2-(4-(3-(2-メトキシエトキシ)ブ
ロキシ) - 3-メチルピリジン-2-イル]
メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



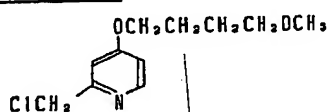
粗 [4-(3-(2-メトキシエトキシ)ブ
ロキシ) - 3-メチルピリジン-2-イル]
メチル メタンスルホナート1.9gと2-メルカ
プト-1H-ベンズイミダゾール0.83g を室温下、
エタノール (20ml) 中で1時間撹拌後、飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液で弱塩基性とし、クロ
ロホルムで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した。
クロロホルムを減圧留去し、シリカゲルカラム
クロマトに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン系
で分離精製し、1.5gの油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.12(q, J=6.2Hz, 2H), 2.25
(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.57(m, 2H), 3.66(t,
J=6.2Hz, 2H), 4.14(t, J=6.2Hz, 2H), 4.37
(s, 2H), 6.77(d, J=3.1Hz, 1H), 7.15(m, 2H),
7.53(m, 2H), 8.39(d, J=3.1Hz, 1H)

- 167 -

製造例 16

2-クロロメチル-4-(4-メトキシブト
キシ)ピリジン



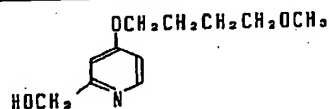
2-ヒドロキシメチル-4-(4-メトキシ
ブトキシ)ピリジンの粗製品5.6gをクロロホル
ム80mlに溶解させ、0℃で塩化チオニル3.8gの
クロロホルム (10ml) 溶液を滴下し、0℃で1
時間撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナ
トリウムで中和し、クロロホルム(200ml×2)で抽
出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、
溶媒を留去して真空乾燥することにより、目的
化合物5.09g を粗製品オイルとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.55~2.05(m, 4H), 3.35(s,
3H), 3.38~3.53(m, 2H), 3.91~4.17(m,
2H), 4.61(s, 2H), 6.55~7.01(m, 2H),
8.36(d, J=6.2Hz, 1H)

製造例 17

- 168 -

2-ヒドロキシメチル-4-(4-メトキシブ
トキシ)ピリジン

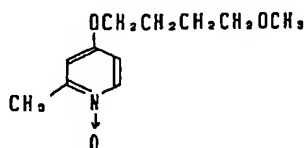


4-(4-メトキシブトキシ) - 2-メチル
ピリジン-1-オキシド 5.06g(0.024モル) を
無水酢酸80mlに溶解させ 100℃で1時間撹拌し
た。冷却した後溶媒を留去し、これに1N-塩酸
150mlを加え 100℃で1時間撹拌した。冷却後、
炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム
(200ml×2)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥
した。濾過して溶媒を留去し、真空乾燥するこ
とにより、目的化合物5.66g を粗製品オイルと
して得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.58~2.08(m, 4H), 3.32~
3.54(m, 2H), 3.34(s, 3H), 3.82~4.16(m,
2H), 4.69(s, 2H), 5.02(s, 1H), 6.54~6.88
(m, 2H), 8.30(d, J=6.2Hz, 1H)

製造例 18

4-(4-メトキシブトキシ)-2-メチルピ
リジン-1-オキシド

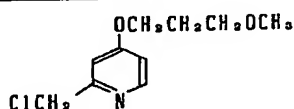


4-メトキシブタノール 6.77g(0.065モル)
をジメチルスルホキシド60mlに溶解させ、窒素
気流中室温で水素化ナトリウム(60%)2.6g(0.065
モル)を加え、60℃に昇温して1時間攪拌した。
室温まで冷却した後、4-クロロ-2-メチル
ピリジン-1-オキシド 4.66g(0.032モル)の
ジメチルスルホキシド(20ml)溶液を滴下し、
40℃で1時間攪拌した。反応終了後、水5mlを
加え、溶媒を留去して乾固させ、水150mlを加
えてクロロホルム(200ml×4)で抽出した。硫酸
マグネシウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を留
去してシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル
-メタノール系)で精製することにより、目的
化合物5.06gをオイルとして得た。

- 171 -

製造例 20

2-クロロメチル-4-(3-メトキシプロ
ポキシ)ピリジン



2-ヒドロキシメチル-4-メトキシプロポ
キシピリジン 3.64g(0.018モル)のクロホルム
(60ml)溶液に氷冷下、塩化チオニル2.60g
(0.022モル)のクロロホルム(10ml)溶液を滴
下し1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液で中和した後クロロホルム層を取り、硫
酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮して
目的化合物3.23gを粗製品として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 1.80~2.20(m, 2H), 3.31(s,
3H), 3.49((t, J=6.2Hz, 2H), 4.07(t, J=6.2
Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 6.52~6.96(m, 2H),
8.26(d, J=5.3Hz, 1H)

製造例 21

2-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシブ
トキシ)ピリジン

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 1.54~2.07(m, 4H), 2.52(s,
3H), 3.36(s, 3H), 3.44(t, J=6.2Hz, 2H),
4.01(t, J=6.2Hz, 2H), 6.60~6.84(m, 2H),
8.14(d, J=5.3Hz, 1H)

製造例 19

4-メトキシブタノール

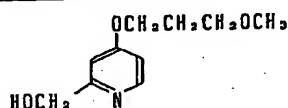


1,4-ブタンジオール27.04g(0.3モル)をテ
トラヒドロフラン 150mlに溶解させ、窒素気流
中0℃で水素化ナトリウム(60%)7.2g(0.18モル)
を加えて1時間還流した。0℃に冷却した後、
ヨードメタン(98%)21.73g(0.15モル)を滴下し、
30℃以下の温度で1.5時間攪拌した。反応終了
後、濾過し、溶媒を留去した後、水200mlを加
え、これをn-ヘキサン(200ml)で洗浄後、ク
ロロホルム抽出(200ml×4)し、硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。濾過し、溶媒を留去して目的化
合物14.5gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 1.54~1.80(m, 4H), 1.71(s,
1H), 3.32(s, 3H), 3.34~3.73(m, 4H)

- 172 -

ロポキシ)ピリジン

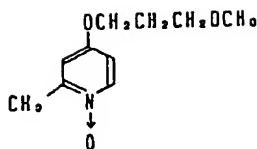


4-メトキシプロポキシ-2-メチルピリジ
ン-1-オキシド4.05g(0.02モル)を無水酢酸
50mlに溶かし、90℃で0.5時間攪拌し、冷後、
エタノールを加えて減圧濃縮した。これに1N-
塩酸 150mlを加え 100℃で1時間攪拌し、冷後、
炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルムで
抽出して硫酸マグネシウムで乾燥した。これを
濾過し、溶媒を留去して目的物3.64gを粗製品
として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 1.83~2.20(m, 2H), 3.30(s,
3H), 3.49((t, J=5.3Hz, 2H), 4.05(t, J=5.3
Hz, 2H), 4.64(s, 2H), 4.70(s, 1H), 6.48~
6.86(m, 2H), 8.21(d, J=6.2Hz, 1H)

製造例 22

4-(3-メトキシプロポキシ)-2-メチル
ピリジン-1-オキシド



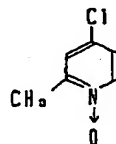
メトキシプロパノール 5.85g (0.065 モル) をジメチルスルホキシド 60ml に溶かした混合物に窒素気流中、室温で水素化ナトリウム 2.6g (0.065 モル) を加えた後、60℃ で 0.5 時間攪拌した。これに氷冷下 4-クロロ-2-メチルピリジン-1-オキシド 4.66g (0.0325 モル) をジメチルスルホキシド 20ml に溶かしたものを滴下し、40℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得た固型物に水 200ml を注ぎ、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル-メタノール系) により精製して目的物 4.09g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80~2.24 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.48 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.02 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.50~6.78 (m, 2H),

8.04 (d, J=7.2Hz, 1H)

製造例 23

4-クロロ-2-メチルピリジン-1-オキシド



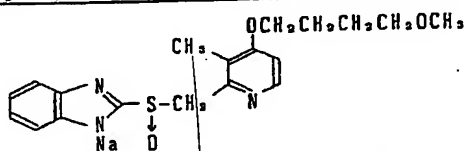
塩化アセチル 78.5g (1 モル) 中に -10℃ で 2-メチル-4-ニトロピリジン-1-オキシド 15.4g (0.1 モル) を加え、氷冷下 0.5 時間攪拌した。反応終了後、氷水 300ml を加え、炭酸ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮したものをシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル-n-ヘキサン-メタノール系) により精製し、目的化合物 4.7g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (s, 3H), 6.94~7.30 (m, 2H), 8.09 (d, J=7.2Hz, 1H)

実施例 59

- 175 -

2-[(4-(4-メトキシブトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール ナトリウム塩



除湿下、2-[(4-(4-メトキシブトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンゾイミダゾール 0.4g をジクロロメタン 40ml に溶解し、-40℃ にて m-クロロ過安息香酸 227mg を少しずつ加え、30 時間攪拌後、トリエチルアミン 160mg を加え、-20℃ に昇温した。2N-炭酸ナトリウム水溶液 30ml を加え 40 時間攪拌後、ジクロロメタン抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、ジクロロメタンを減圧留去し、0.43g の油状物を得た。これを 0.1N-水酸化ナトリウム水溶液 11.2ml とエタノール 30ml に溶解し、減圧留去。残渣にエタノールを加え、減圧

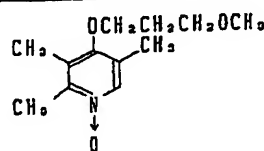
- 176 -

留去。残渣をエタノール-エーテルより結晶化し、0.37g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.38 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.55 (ABq, J=13.2Hz, Δν=18.1 Hz, 2H), 6.8~6.98 (m, 3H), 7.4~7.6 (m, 2H), 8.27 (d, J=5.3Hz, 1H)

製造例 24

4-(3-メトキシプロポキシ)-2,3,5-トリメチルピリジン-1-オキシド

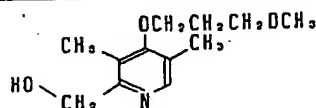


メトキシプロパノール 4.5g (0.05 モル) をジメチルスルホキシド 45ml に溶解させ、窒素気流中、室温で水素化ナトリウム (60%) 2.0g を加え 60℃ に昇温して 1 時間攪拌した。反応終了後、室温で 4-クロロ-2,3,5-トリメチルピリジン-1-オキシド 4.3g (0.025 モル) のジメチル

スルホキシド (15ml) 溶液を滴下し、60℃で5時間攪拌した。冷却後、溶媒を留去して乾固したものに水 200ml を注ぎクロロホルム (150ml × 5) で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル-*n*-ヘキサン系) で精製することにより、目的化合物 4.27g をオイルとして得た。

製造例 25

2-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3,4-ジメチルピリジン



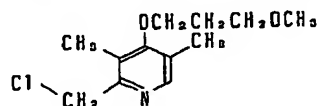
4-(3-メトキシプロポキシ)-2,3,5-トリメチルピリジン-1-オキシド 4.25g (0.019 モル) を無水酢酸 40ml に溶解させ、100℃で30分間攪拌した。冷却後、溶媒を留去して得たオイルに1*N*-塩酸 50ml を加え、100℃で1時間攪拌した。冷却後、炭酸水素ナトリウムで中和し、

クロロホルム (150ml × 3) で抽出して硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去し、真空乾燥して目的化合物 4.70g を粗製品オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.80~2.28 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.58 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.87 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 8.10 (s, 1H)

製造例 26

2-クロロメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3,5-ジメチルピリジン



2-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3,5-ジメチルピリジンの粗製品 4.70g をクロロホルム 50ml に溶解させ、0℃で塩化チオニル 2.7g のクロロホルム溶液 (10ml) を滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム

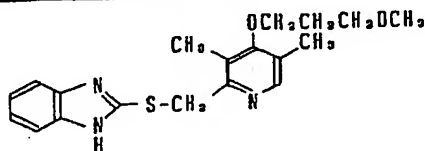
- 179 -

ム (150ml × 2) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去し、真空乾燥して目的化合物 4.52g を粗製品オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.70~2.20 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.61 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 8.18 (s, 1H)

実施例 60

2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3,4-ジメチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1*H*-ベンズイミダゾール



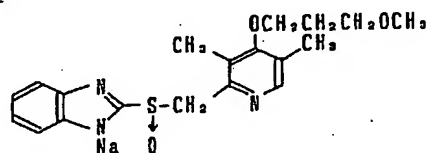
2-メルカプトベンズイミダゾール 2.25g (0.015 モル)、2-クロロメチル-4-(3-メトキシプロポキシ)-3,5-ジメチルピリジン 4.52g (0.0185 モル)、水酸化ナトリウム (95%) 0.63g (0.015 モル)、及びエタノール 50ml の混合

- 180 -

物を 40℃で6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル-*n*-ヘキサン系) で精製して目的化合物 4.62g を淡黄色オイルとして得た。

実施例 61

2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3,4-ジメチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1*H*-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



除湿下、2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3,4-ジメチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1*H*-ベンズイミダゾール 1.5g をジクロロメタン 80ml に溶解し、-40℃にて*m*-クロロ過安息香酸 870mg を少しずつ加えた。30分攪拌後、トリエチルアミン 599mg を加え-20℃まで昇温し、2*N*-炭酸ナトリウム水溶液 80ml を加

- 181 -

- 860 -

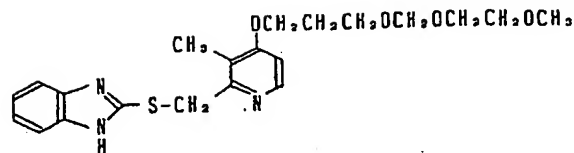
- 182 -

え、1時間攪拌後、ジクロロメタン抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、ジクロロメタンを減圧留去し、1.4gの結晶を得た。この結晶800mgを0.1N-水酸化ナトリウム水溶液21.4mlとエタノールに溶解し、溶媒を減圧留去、残渣にエタノールを加え、溶解し、減圧留去した。残渣をエタノール-エーテルより結晶化させ、800mgの結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.94(qui, J=6.2Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 2.19(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.51(t, J=6.6Hz, 2H), 3.80(t, J=6.6Hz, 2H), 4.51(ABq, J=13.2Hz, $\Delta\nu=17.0\text{Hz}$), 6.8~6.9(m, 2H), 7.4~7.7(m, 2H), 8.21(s, 1H)

実施例 62

2-[4-[3-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)プロポキシ]-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



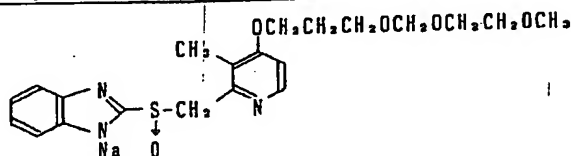
除湿下、2-ヒドロキシメチル-4-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]プロポキシ]-3-メチルピリジン1.8gをジクロロメタン40mlに溶解し、トリエチルアミン2.47gを加え、氷冷下、メタンスルホニルクロリド1.4gを少しずつ加え、30分間攪拌した。飽和炭酸水溶液を加え、弱塩基性とし、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノール30mlに溶解し、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール917mgと水酸化ナトリウム367mgを加え、室温下、30分間攪拌した。エタノールを減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン系にて分離精製し、2.1gのチオエーテルを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ; 2.11(qui, J=6.2Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.58(m, 4H).

- 183 -

3.75(t, J=6.2Hz, 2H), 4.13(t, J=6.2Hz, 2H), 4.38(s, 2H), 4.71(s, 2H), 6.75(d, J=5.7Hz, 1H), 7.1~7.3(m, 2H), 7.4~7.6(m, 2H), 8.32(d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 63

2-[4-[3-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)プロポキシ]-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩



除湿下、2-[4-[3-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)プロポキシ]-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール1.1gをジクロロメタン80mlに溶解し、-40℃にてm-クロロ過安息香酸544mgを少しずつ加えた後、30分間攪拌した。トリエチルアミン379mgを加え、-20℃に昇温し、2N

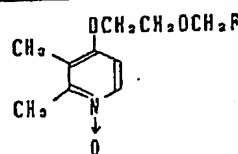
- 184 -

1-炭酸ナトリウム水溶液40mlを注ぎ、30分間攪拌。クロロホルムで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去。得た残渣を0.1N-水酸化ナトリウム水溶液24mlとエタノール40mlで溶解し、溶媒を減圧留去、更にエタノール40mlを加え、再度エタノールを減圧留去した。残渣をエタノール-エーテルより結晶化し、0.98g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.02(qui, J=6.2Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.49(m, 4H), 3.65(t, J=6.2Hz, 2H), 4.12(t, J=6.2Hz, 2H), 4.56(ABq, J=21.1Hz, $\Delta\nu=16.8\text{Hz}$, 2H), 4.62(s, 2H), 6.84~6.99(m, 3H), 7.4~7.5(m, 2H), 8.28(d, J=5.7Hz, 1H)

製造例 27

4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-2,3-ジメチルピリジン N-オキシド



- 185 -

- 861 -

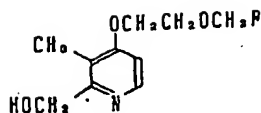
- 186 -

窒素気流室温下、4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン N-オキシド1.0gのジメチルホルムアミド40ml溶液に水素化ナトリウム0.49gを徐々に加え、発泡が止んだ後、-50℃にてブromofluorometan 1mlを加え、徐々に昇温し、15~20℃にて3時間攪拌した。エタノールを加え、過剰の水素化ナトリウムを消費した後、1N-塩酸水溶液5mlを加え、窒素を通じ過剰のブromofluorometanを追いつ出した。水を加え、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、1~5%メタノールを含むクロロホルム混合溶媒で分離精製し、0.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.24(s, 3H), 2.56(s, 3H), 4.24(m, 5H), 5.3(d, J=55.8Hz, 2H), 6.54(d, J=6.2Hz, 1H), 8.12(d, J=6.2Hz, 1H)

製造例 28

4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-2-ヒドロキシメチル-3-メチルピリジン



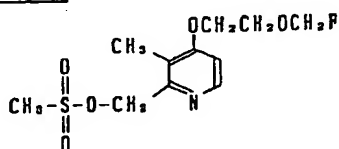
粗4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2,3-ジメチルピリジン N-オキシド6.0gより合成した粗4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-2,3-ジメチルピリジン N-オキシドを無水酢酸40ml中、90~100℃にて40分間加熱攪拌した。無水酢酸を減圧留去後、2N-炭酸ナトリウム水溶液にて弱塩基性とし、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、クロロホルムを減圧留去。得た残渣をエタノール30mlに溶解し、水酸化ナトリウム0.38gを加え、室温下30分間攪拌。飽和塩化アンモニウム水を加え、弱塩基性とし、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン系にて分離精製し、1.2gの結晶を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.06(s, 3H), 4.17(m, 4H), 4.64(s, 2H), 5.35(d, J=56.3Hz, 2H), 6.71

- 187 -

(d, J=5.7Hz, 1H), 8.30(d, J=5.7Hz, 1H)

製造例 29

4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルメタンスルホナート

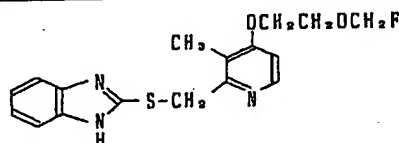


除湿下、4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-2-ヒドロキシメチル-3-メチルピリジン0.2gとトリエチルアミン143mgのクロロホルム10ml溶液に-50℃にてメタンスルホニルクロリド160mgを滴下し、徐々に室温まで昇温した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、粗オイル0.38gを得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.30(s, 3H), 3.08(s, 3H), 4.2(m, 4H), 5.4(d, J=55.8Hz, 2H), 5.38(s, 2H), 6.84(d, J=6Hz, 1H), 8.36(d, J=6Hz, 1H)

- 188 -

実施例 64

2-[(4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルメタンスルホナート]-1H-ベンズイミダゾール

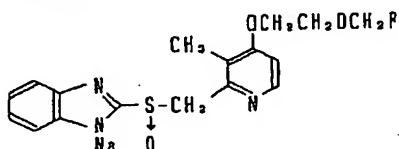


4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-2-ヒドロキシメチル-3-メチルピリジン0.6gより合成した粗4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルメタンスルホナートと2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール0.42gをエタノール30ml中で室温下にて30分間攪拌した後、エタノールを減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトに付し、メタノール-酢酸エチル系で分離精製し、0.3gの油状物を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.25(s, 3H), 2.98(s, 3H), 4.13(m, 4H), 4.41(s, 2H), 5.33(d, J=56.3

H₂, 2H), 6.72(d, J=5.7Hz, 1H), 7.1~7.2
(m, 2H), 7.4~7.6(m, 2H), 8.32(d, J=5.7
Hz, 1H)

実施例 65

2-〔〔4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩



2-〔〔4-(2-フルオロメトキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール0.3gのジクロロメタン30ml溶液に、除湿攪拌下、-40℃にてm-クロロ過安息香酸184mgを少しずつ加え、30分間攪拌し、トリエチルアミン129mgを加えた後、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、弱塩基性とし、クロロホルム抽出、

- 191 -

メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール 1.34g(0.004モル)、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール0.53g(0.0035モル)、水酸化ナトリウム(95%)0.17g(0.004モル)、及びエタノール30mlの混合物を80℃で8時間攪拌した。反応終了後、無機物を濾去してから溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル-n-ヘキサン系)で精製することにより、目的物1.08gを白色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ; 2.15(s, 3H), 3.73(t, J=7.1Hz, 2H), 4.23(t, J=7.1Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 6.96~7.22(m, 5H), 7.32~7.54(m, 4H), 8.25(d, J=5.3Hz, 1H)

実施例 67

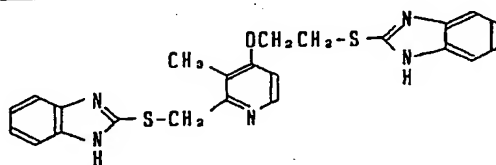
2-〔〔4-(2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルフィニル)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールジナトリウム塩

硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去。得た残渣を窒素気流下、無水テトラヒドロフラン30mlに溶解し、-20℃にて水素化ナトリウム36.2mg、60%純度を加え、発泡消失後、テトラヒドロフランを減圧留去、残渣に無水エーテルを加え、結晶化し、260mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ; 2.18(s, 3H), 4.14(m, 4H), 4.56(ABq, J=13.2Hz, Δν=21.3Hz, 2H), 5.37(d, J=56.7Hz, 2H), 6.8~7.0(m, 3H), 7.4~7.5(m, 2H), 8.29(d, J=5.3Hz, 1H)

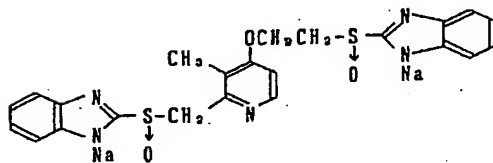
実施例 66

2-〔〔4-(2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール



2-〔〔4-(2-クロロエトキシ)-3-

- 192 -



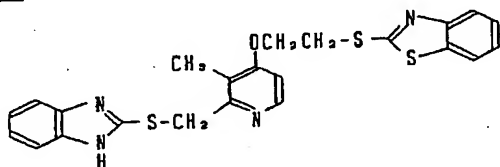
2-〔〔4-(2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール 0.90g(0.002モル)をジクロロメタン40mlに懸濁させ、メタノールを溶液が透明になるまで加えた。これに、窒素気流中-60℃でm-クロロ過安息香酸(80%)0.43g(0.002モル)を加え0.5時間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン0.5gを加え、-10℃まで昇温した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加えて室温で0.5時間攪拌した。濾過後、ジクロロメタン100mlで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣のうち0.14gを0.1N-水酸化ナトリウム溶液に溶かし、エタノールを加えて溶媒を留去し、残渣をエーテルで洗浄することによって、目的

化合物0.15gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.18(s, 3H), 3.20~3.75 (m, 2H), 4.19~4.74(m, 4H), 6.68~7.08(m, 5H), 7.16~7.53(m, 4H), 8.20(d, J=6.2Hz, 1H)

実施例 68

2-〔〔4-(2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール



2-〔〔4-(2-クロロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール 1.34g(0.004モル)、2-メルカプトベンゾチアゾール0.59g(0.0035モル)、水酸化ナトリウム(95%)0.17g(0.004モル)、及びエタノール30mlの混合物を80℃で16時間攪

- 195 -

ゾール 0.93g(0.002モル)をジクロロメタン40mlに懸濁させ、メタノールを溶液が透明になるまで加えた。これに、窒素気流中-60℃でメクロ過安息香酸(80%)0.43gを加え0.5時間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン0.6gを加え、-10℃まで昇温した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加えて室温で0.5時間攪拌した。これをジクロロメタン100mlで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣のうち0.8gを0.1N-水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、エタノールを加えて溶媒を留去し、残渣をエーテルで洗浄することにより、目的化合物0.69gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.06(s, 3H), 3.66~4.00 (m, 2H), 4.19~4.86(m, 4H), 6.74~7.04(m, 3H), 7.15~7.54(m, 4H), 7.64~7.96(m, 2H), 8.21(d, J=6.2Hz, 1H)

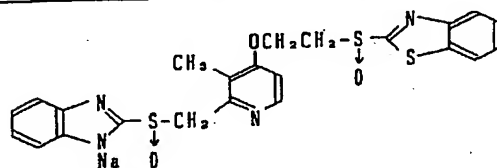
以下、同様にして実施例70~91の化合物を得た。

拌した。反応終了後、無機物を濾去し、溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル- n -ヘキサン系)で精製することにより、目的化合物1.20gを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.08(s, 3H), 3.79(t, J=6.2Hz, 2H), 4.40(t, J=6.2Hz, 2H), 4.60(s, 2H), 6.88~7.21(m, 3H), 7.22~7.50(m, 4H), 7.68~8.02(m, 2H), 8.16(d, J=6.2Hz, 1H)

実施例 69

2-〔〔4-(2-(ベンゾチアゾール-2-イルスルフィニル)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩

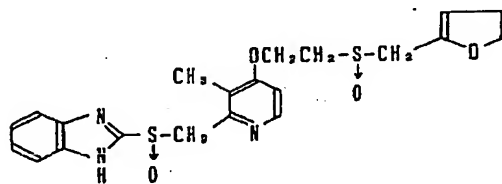


2-〔〔4-(2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダ

- 196 -

実施例 70

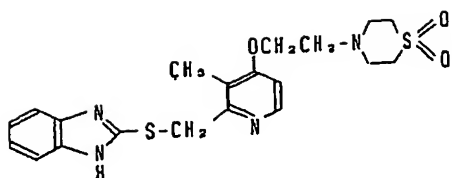
2-〔〔4-(2-フランイルメチルスルフィニル)エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.36(s, 3H), 3.0~3.5 (m, 2H), 4.0~4.6(m, 4H), 4.73(s, 2H), 6.44(s, 2H), 7.02(d, J=5.4Hz, 1H), 7.16~7.2(m, 2H), 7.28~7.76(m, 3H), 8.24(d, J=5.4Hz, 1H)

実施例 71

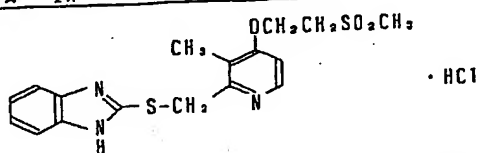
2-〔〔4-(2-(1,1-ジオキソチオモルホリノ))エトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルチオ〕-1H-ベンズイミダゾール



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.21 (s, 3H), 2.99 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.07 (s, 8H), 4.16 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.95 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 6.95~7.2 (m, 2H), 7.3~7.5 (m, 2H), 8.23 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H)

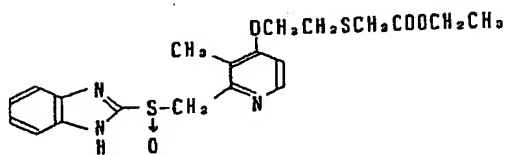
実施例 72

2-[(3-メチル-4-(2-メチルスルホニル)エトキシ)ピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.28 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.72 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.8~7.6 (m, 7H), 8.6 (d, $J=$

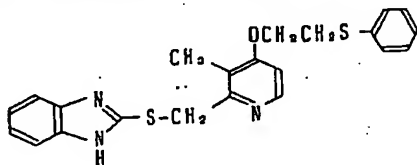
- 199 -



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.16~3.56 (m, 2H), 3.64~4.6 (m, 6H), 4.76 (s, 2H), 7.04 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.16~7.24 (m, 2H), 7.32~7.80 (m, 2H), 8.24 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H)

実施例 75

2-[(3-メチル-4-((2-フェニルチオ)エトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



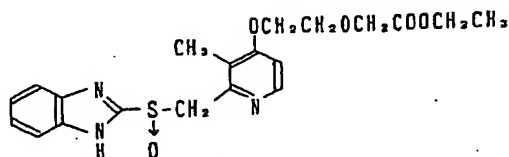
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 2.08 (s, 3H), 3.24 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.06 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.52 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.04~7.64 (m, 10H).

- 201 -

5.7Hz, 1H)

実施例 73

2-[(4-(2-エトキシカルボニルメトキシ)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.2 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.76~4.32 (m, 8H), 4.73 (s, 2H), 6.94 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.12~7.4 (m, 2H), 7.5~7.7 (m, 2H), 8.22 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

実施例 74

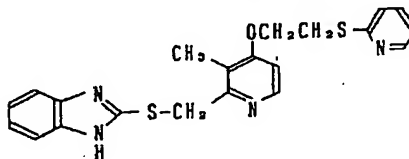
[(4-(2-エトキシカルボニルスルフィニル)エトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール

- 200 -

8.23 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H)

実施例 76

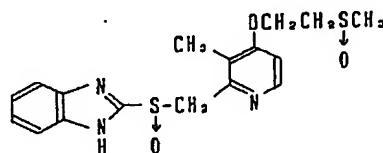
2-[(3-メチル-4-((2-ピリジルチオ)エトキシ)ピリジン-2-イル)メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.14 (s, 3H), 3.6 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.32 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.7 (s, 2H), 7.0~7.8 (m, 10H), 8.2~8.6 (m, 2H)

実施例 77

2-[(3-メチル-4-((2-メチルスルフィニル)エトキシ)ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール



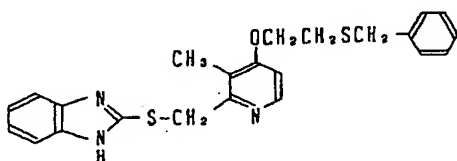
- 865 -

- 202 -

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.16 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.0 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.4 ~ 7.5 (m, 2H), 7.5 ~ 7.7 (m, 2H), 8.2 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H)

実施例 78

2-[4-(2-ベンジルチオ)エトキシ]-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24 (s, 3H), 2.84 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.18 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.86 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.0 ~ 7.54 (m, 9H), 8.23 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)

実施例 79

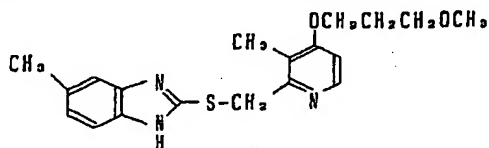
2-[4-(2-メトキシ)プロポキシ-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルホニ

- 203 -

1.92 ~ 2.18 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.52 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.09 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.64 ~ 6.81 (m, 2H), 6.97 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.25 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)

実施例 81

5-メチル-2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

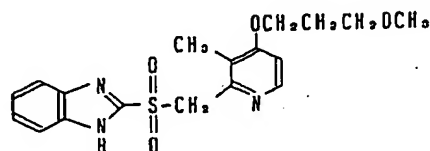


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.94 ~ 2.19 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.52 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.08 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.67 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 ~ 7.00 (m, 1H), 7.15 ~ 7.40 (m, 2H), 8.23 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)

実施例 82

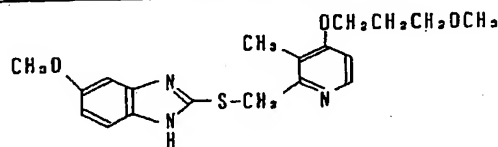
ル]-1H-ベンズイミダゾール



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.0 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.5 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.09 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.92 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.35 ~ 7.52 (m, 2H), 7.64 ~ 7.8 (m, 2H), 8.03 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

実施例 80

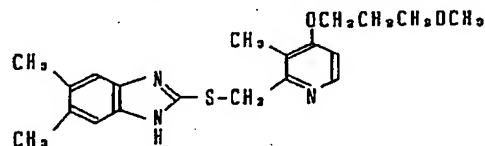
5-メトキシ-2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 204 -

5,6-ジメチル-2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

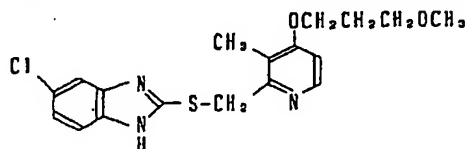


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.95 ~ 2.17 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.74 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 2H), 8.32 (d, $J=5.7\text{Hz}$)

実施例 83

5-クロロ-2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

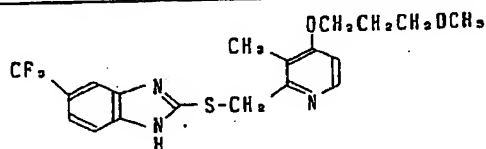


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 1.93~2.18 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.35 (s, 3H),
3.56 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.13 (t, J=6.2Hz, 2H),
4.36 (s, 2H), 6.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.10 (dd,
J=8.8Hz, 2.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8Hz, 1H),
7.50 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 84

2-(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル)メチルチオ-5-
トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール

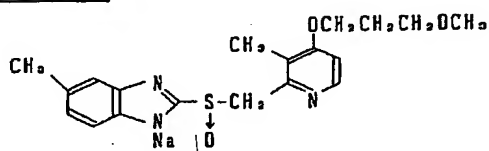


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 1.92~2.19 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.36 (s, 3H),
3.56 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.15 (t, J=6.1Hz, 2H),
4.38 (s, 2H), 6.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.23~
7.60 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.7Hz,
1H)

- 207 -

トリウム塩

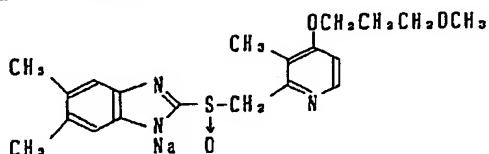


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

- 1.84~2.05 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H),
3.25 (s, 3H), 3.48 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.09 (t, J
=6.2Hz, 2H), 4.53 (ABq, J=12.8Hz, $\Delta\nu=17.3$
Hz, 2H), 6.71 (dd, J=7.9Hz, 1.5Hz, 1H), 6.91
(d, J=5.7Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.9
Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 87

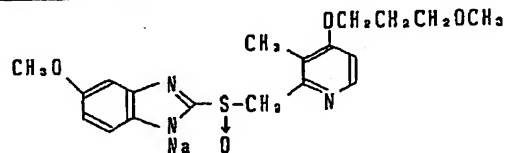
5,6-ジメチル-2-(4-(3-メトキシプロ
ポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)
メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
ナトリウム塩



- 209 -

実施例 85

5-メトキシ-2-(4-(3-メトキシプロ
ポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メ
チルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
ナトリウム塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

- 1.84~2.06 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.25 (s, 3H),
3.49 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.09 (t, J
=6.2Hz, 2H), 4.53 (ABq, J=12.7Hz, $\Delta\nu=18.0$ Hz,
2H), 6.54 (dd, J=8.8Hz, 2.6Hz, 1H), 6.91 (d, J
=5.7Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.34 (d, J
=8.8Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 86

5-メチル-2-(4-(3-メトキシプロポ
キシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチ
ルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール ナ

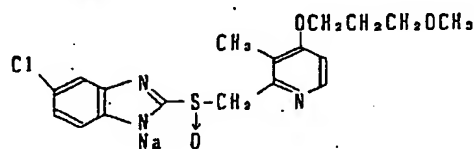
- 208 -

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

- 1.82~2.08 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.27 (s, 6H),
3.24 (s, 3H), 3.47 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.08 (t, J
=6.7Hz, 2H), 4.54 (ABq, J=13.0Hz, $\Delta\nu=19.8$
Hz, 2H), 6.90 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.25 (s, 2H),
8.26 (d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 88

5-クロロ-2-(4-(3-メトキシプロポ
キシ)-3-メチルピリジン-2-イル)メチ
ルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール ナ
トリウム塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

- 1.80~2.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.25 (s, 3H),
3.48 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.09 (t, J=6.2Hz, 2H),
4.54 (ABq, J=12.9Hz, $\Delta\nu=15.3$ Hz, 2H), 6.65
~6.92 (m, 2H), 7.25~7.50 (m, 2H), 8.27 (d, J

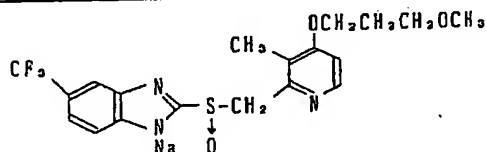
- 867 -

- 210 -

=5.3Hz)

実施例 89

2-(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニ
ル-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミ
ダゾール ナトリウム塩

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ;

1.84~2.06(m, 2H), 2.14(s, 3H), 3.25(s, 3H),
3.48(t, J=6.2Hz, 2H), 4.09(t, J=6.1Hz, 2H),
4.56(ABq, J=13.2Hz, Δν=13.5Hz, 2H), 6.92
(d, J=5.3Hz, 1H), 7.01~7.22(m, 1H), 7.45~
7.82(m, 2H), 8.21(d, J=5.3Hz, 1H)

実施例 90

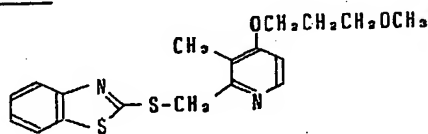
2-(4-(3-メトキシプロポキシ)-5-
メチルピリジン-2-イル)メチルチオ-1H-
ベンズイミダゾール

- 211 -

(s, 1H), 6.68~6.92(m, 2H), 7.28~7.50(m,
2H), 8.13(s, 1H)

実施例 92

2-(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル)メチルチオベンズ
チアゾール

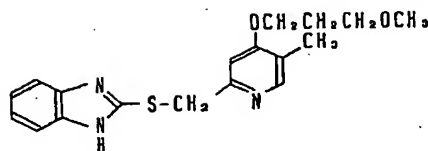


2-クロロメチル-4-(3-メトキシプロ
ポキシ)-3-メチルピリジン塩酸塩0.8g、2-
メルカプトベンズチアゾール0.5g、水酸化ナ
トリウム0.36g、及びエタノール30mlの混合物
を室温で6時間攪拌した。エタノールを減圧留
去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製
し、標記化合物を0.85g(淡黄色結晶)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

1.9~2.2(m, 2H), 2.30(s, 3H), 3.35(s, 3H),
3.56(t, J=6.1Hz, 2H), 4.10(t, J=6.1Hz, 2H),

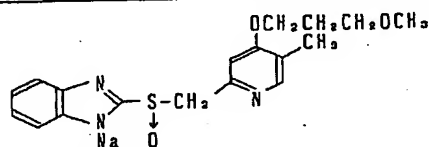
- 213 -

¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

1.90~2.24(m, 2H), 2.16(s, 3H), 3.31(s, 3H),
3.51(t, J=6.2Hz, 2H), 4.08(t, J=6.2Hz, 2H),
4.22(s, 2H), 6.74(s, 1H), 6.99~7.22(m, 2H),
7.32~7.58(m, 2H), 8.16(s, 1H)

実施例 91

2-(4-(3-メトキシプロポキシ)-5-
メチルピリジン-2-イル)メチルスルフィニ
ル-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム塩

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ;

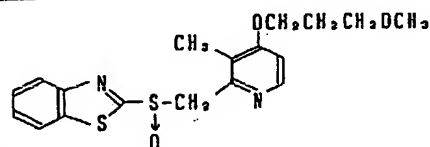
1.56~1.87(m, 2H), 2.00(s, 3H), 3.16(s, 3H),
3.20~3.72(m, 4H), 6.16~6.60(m, 2H), 6.49

- 212 -

4.81(s, 2H), 6.70(d, J=5.7Hz, 1H), 7.1~
7.5(m, 2H), 7.5~7.9(m, 2H), 8.29(d, J=5.7
Hz, 1H)

実施例 93

2-(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル)メチルチオベン
ズチアゾール



2-(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-
メチルピリジン-2-イル)メチルチオベン
ズチアゾール0.6gをジクロロメタン20mlに溶解
し、これにm-クロロ過安息香酸(80%)0.36gを
-45℃で加えた。1時間後、トリエチルアミン
0.34g、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを
加え、室温で30分間攪拌した。分液後、ジクロ
ロメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で
2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾

- 868 -

- 214 -

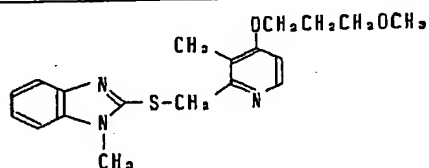
液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を0.17g(白色結晶)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.95~2.18(m, 2H), 2.20(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.54(t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.10(t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.67(s, 2H), 6.71(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.40~7.0(m, 2H), 7.92~8.20(m, 2H), 8.25(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)

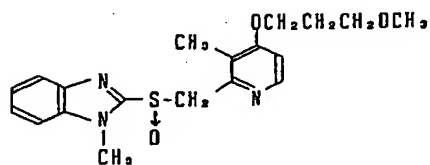
実施例 94

2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1-メチルベンズイミダゾール



2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-

- 215 -



2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1-メチルベンズイミダゾール0.25gをジクロロメタン20mlに溶解し、これにm-クロロ過安息香酸(80%)0.18gを-50℃で加え、1時間攪拌した。その後、トリエチルアミン0.14g、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlを加え、室温で1時間攪拌した。分液後、ジクロロメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を0.12g(淡黄色結晶)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.98~2.12(m, 2H), 2.22(s, 3H), 3.33(s, 3H),

- 217 -

1H-ベンズイミダゾール0.5gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、これに水素化ナトリウム(60%)0.24gを0℃で加え、その後40℃で1時間攪拌した。再び0℃に冷却し、ヨードメタン0.5gを加え、室温で3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を0.3g(淡黄色結晶)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.95~2.21(m, 2H), 2.30(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.54(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.67(s, 3H), 4.10(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.80(s, 2H), 6.68(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.16~7.30(m, 3H), 7.57~7.80(m, 1H), 8.29(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)

実施例 95

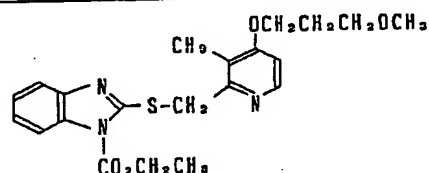
2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル-1-メチルベンズイミダゾール

- 216 -

3.53(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.98(s, 3H), 4.06(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.96(s, 2H), 6.65(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.25~7.40(m, 3H), 7.75~7.87(m, 1H), 8.15(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)

実施例 96

1-エトキシカルボニル-2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオベンズイミダゾール



2-[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール0.8gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに水素化ナトリウム(60%)0.23gを0℃で加え、15分間攪拌した。その後、クロロ炭酸エチル0.4gを0℃で滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム

- 218 -

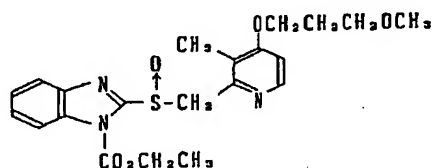
水溶液を加え反応を停止し、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を0.82g(白色結晶)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

1.50(t, J=7.0Hz, 3H), 1.95~2.20(m, 2H),
2.32(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.56(t, J=6.2Hz,
2H), 4.10(t, J=6.2Hz, 2H), 4.54(q, J=7.0Hz,
2H), 4.77(s, 2H), 6.69(d, J=5.7Hz, 1H), 7.1
~7.4(m, 2H), 7.4~7.7(m, 1H), 7.7~7.95(m,
1H), 8.30(d, J=5.7Hz, 1H)

実施例 97

1-エトキシカルボニル-2-(4-(3-メ
トキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2
-イル)メチルスルフィニルベンズイミダゾ
ール



1-エトキシカルボニル-2-(4-(3-メ
トキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-
2-イル)メチルチオベンズイミダゾール0.6g
をジクロロメタン20mlに溶解し、これにm-ク
ロロ過安息香酸0.4gを-45℃で加えた。1時間
後、トリエチルアミン0.3g、飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液20mlを加え、室温で30分間攪拌し
た。分液後、ジクロロメタン層を飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシ
ウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得ら
れる残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、
標記化合物を0.21g(黄色オイル)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

1.54(t, J=7.0Hz, 3H), 1.99~2.20(m, 2H),
2.30(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.55(t, J=6.2Hz,
2H), 4.06(t, J=6.2Hz, 2H), 4.61(q, J=7.0Hz,
2H), 4.74(ABq, J=12.8Hz, Δν=8.6Hz, 2H),
6.60(d, J=5.7Hz, 1H), 7.3~7.5(m, 2H), 7.7
~8.0(m, 2H), 8.03(d, J=5.7Hz, 1H)

出願人代理人 古 谷 馨

- 2 1 9 -

- 2 2 0 -

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁴

C 07 D 401/14

405/14

413/12

417/12

417/14

// C 07 D 213/68
213/89

識別記号

2 0 7

2 3 5

2 1 3

2 1 3

2 1 3

2 1 3

庁内整理番号

6761-4C

6761-4C

6761-4C

6529-4C

6529-4C

6529-4C

6971-4C

6971-4C

優先権主張

②昭62(1987)2月2日③日本(JP)④特願 昭62-21989

②昭62(1987)3月31日③日本(JP)④特願 昭62-77784

⑦発明者	金子 敏彦	茨城県新治郡谷田部町春日4-18-4 相場マンション203
⑦発明者	藤本 昌俊	茨城県筑波郡豊里町東光台2-5-4
⑦発明者	村上 学	茨城県筑波郡豊里町東光台1-6-8
⑦発明者	桶谷 清	茨城県筑波郡豊里町東光台1-9-16
⑦発明者	藤崎 秀明	茨城県新治郡桜村梅園2-24-2
⑦発明者	柴田 寿	茨城県土浦市荒川沖110-8 湯原マンション205
⑦発明者	若林 庸夫	茨城県水戸市元吉田町368

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.